

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

THALITA MONTEIRO OBAL

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE MATHEURÍSTICAS PARA O COMBINADO
PROBLEMA DO POSICIONAMENTO DOS FEIXES E DISTRIBUIÇÃO DE DOSE NO
PLANEJAMENTO DE RADIOTERAPIA

CURITIBA

2016

THALITA MONTEIRO OBAL

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE MATHEURÍSTICAS PARA O COMBINADO
PROBLEMA DO POSICIONAMENTO DOS FEIXES E DISTRIBUIÇÃO DE DOSE NO
PLANEJAMENTO DE RADIOTERAPIA

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Métodos Numéricos em Engenharia, pelo Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia, Setor de Tecnologia e Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Neida Maria Patias Volpi

CURITIBA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Bibliotecário: Alexandre Canisso Lourenço – CRB: 9/1719

O15d Obal, Thalita Monteiro.

Desenvolvimento e avaliação de matheurísticas para o combinado problema do posicionamento dos feixes e distribuição de dose no planejamento de radioterapia / Thalita Monteiro Obal – Curitiba, 2016.

79 fls.: il. + apêndices.

Orientadora: Neida Maria Patias Volpi.

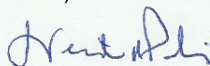
Tese (Doutorado em Métodos Numéricos em Engenharia) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Tecnologia e Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia, Curitiba. 2016.

1. Matheurística. 2. Radioterapia. 3. Algoritmo Genético. IV. Busca Tabu. V. Busca em Vizinhaça Variável. I. Obal, Thalita Monteiro. II. Volpi, Neida Maria Patias. III. Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia. IV. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

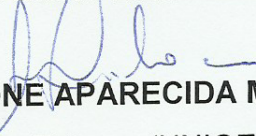
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MÉTODOS NUMÉRICOS EM ENGENHARIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Tese de Doutorado de THALITA MONTEIRO OBAL, intitulada: "DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE MATHEURÍSTICAS PARA O COMBINADO PROBLEMA DO POSICIONAMENTO DOS FEIXES E DISTRIBUIÇÃO DE DOSE NO PLANEJAMENTO DE RADIOTERAPIA", após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovaç.

Curitiba, 08 de Julho de 2016.



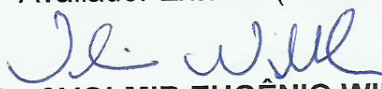
Prof NEIDA MARIA PATIAS VOLPI

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



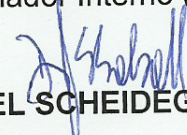
Prof SIMONE APARECIDA MILOCA

Avaliador Externo (UNIOESTE)



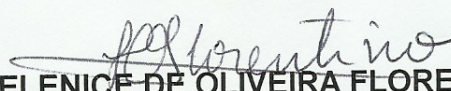
Prof VOLMIR EUGÊNIO WILHELM

Avaliador Interno (UFPR)



Prof DANYEL SCHEIDEGGER SOBALL

Avaliador Externo (UTFPR)



Prof HELENICE DE OLIVEIRA FLORENTINO SILVA

Avaliador Externo (UNESP/BOT)

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, professora Dra. Neida, pelos anos de caminhada na pesquisa. Pelos muitos encontros, discussões do trabalho, revisão do texto, enfim, pelo tempo dedicado a mim e por aceitar trilhar esta jornada comigo.

Ao professor Dr. Dylan Jones, pelas orientações no período de sanduíche na Inglaterra. Especialmente à professora Dra. Helenice, por todo suporte neste período, sendo na pesquisa ou na vida. Definitivamente esta jornada não seria a mesma sem você.

Aos professores da banca examinadora: Dra. Helenice, Dra. Simone, Dr. Volmir e Dr. Danyel, pela avaliação e pelas sugestões dadas.

Ao pessoal da física-médica do hospital Erasto Gaertner, por todo suporte na pesquisa.

À minha amiga querida Vania, pelos muitos quilômetros rodados para chegar até aqui e por todo aprendizado neste caminho.

À minha família, que sempre esteve ao meu lado e me deu todo apoio que eu precisei.

Especialmente agradeço ao meu esposo Jonatas, com quem eu tenho a alegria de compartilhar minha vida. De fato, sem você eu não teria ido tão longe. Obrigada pela leveza que você traz aos meus dias, por ter deixado teus sonhos um pouco de lado para sonhar os meus, por toda a compreensão, incentivo e amor.

Agradeço ao meu Criador e Senhor, pelo dom da vida, pela paz no coração, pelas oportunidades dadas a mim e por estar ao meu lado em todos os momentos.

“Não há limites para se fazer livros, mas o muito estudar é enfado da carne.”
Salomão

RESUMO

O processo de planejamento de radioterapia é um fator essencial para garantir o nível máximo de eficiência do tratamento subsequente. Neste planejamento, há pelo menos dois problemas de decisão que podem ser modelados e resolvidos utilizando técnicas de Pesquisa Operacional. Estes incluem a melhor posição para emissão do feixe (problema do posicionamento dos feixes) e a quantidade ótima da dose que deve ser entregue através de cada feixe (problema da distribuição de dose). Esta tese apresenta um modelo matemático para otimizar concomitantemente os problemas do posicionamento dos feixes e da distribuição de dose, na presença de múltiplos objetivos. Três matheurísticas são propostas para resolver casos realistas que são de grande escala. As matheurísticas usam, respectivamente, Algoritmos Genéticos, Busca Tabu e Busca em Vizinhança Variável e são, portanto, denominadas *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*. O desempenho das metodologias propostas é avaliado em dois tipos de instâncias de câncer na região da próstata, que envolvem um único corte de tomografia computadorizada (CT) e um conjunto de cortes de CT (problema 3D). Para o problema em um único corte de CT, os resultados das matheurísticas propostas são comparados com a solução ótima obtida por método exato. Em ambas instâncias, avaliaram-se os resultados em relação à cobertura de dose no tumor, e aos limites percentuais de dose nos órgãos de risco, além de avaliar a performance das metodologias em diferentes tempos computacionais. No geral, as metodologias fornecem uma solução para os problemas do posicionamento dos feixes e distribuição de dose, e, além disso, são metodologias flexíveis para considerar as necessidades específicas do paciente.

Palavras-chaves: Saúde; Radioterapia; Otimização; Matheurística; Algoritmo Genético; Busca Tabu; Busca em Vizinhança Variável.

ABSTRACT

Radiotherapy planning is a vital component in ensuring the maximum level of effectiveness of the subsequent treatment. In the planning task, there are at least two connected decision problems that can be modelled and solved using Operational Research techniques. These include the best position of the radiotherapy machine (beam angle problem) and the optimal quantity of the dose that has to be delivered through each beam (dose distribution problem). This thesis presents a mathematical optimisation model for solving the combined beam angle and dose distribution problem in the presence of multiple objectives. Three matheuristics are developed to solve realistic large-scale instances. The matheuristics use Genetic Algorithms, Tabu Search and Variable Neighbourhood Search and are hence termed *GArad*, *TSrad* and *VNSrad*, respectively. The performance of the proposed methods is assessed on two prostate cancer instances, namely a single computed tomography (CT) slice and a set of CT slices (3D problem). For the single-slice problem, the results of the proposed matheuristics are compared to the optimal solutions obtained by an exact method where the experiments show that the proposed methods are able to achieve optimality or to produce a relatively small deviation. For the multi-slice problem, the computational experiments show that the proposed methods produce viable solutions which can be attained in a reasonable computational time. Overall, the methodologies can provide a solution for beam angle and dose distribution problems, and besides that they are flexible to consider the patient needs.

Key-words: Healthcare; Radiotherapy; Optimisation; Matheuristic; Genetic Algorithm; Tabu Search; Variable Neighbourhood Search.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Exemplo da colimação de feixes na região da próstata	16
FIGURA 2 – Exemplo da modulação da dose em IMRT.	17
FIGURA 3 – Imagem de tomografia computadorizada da região da próstata	18
FIGURA 4 – Reconstrução volumétrica tridimensional	19
FIGURA 5 – Auxílio computacional no planejamento da radioterapia	19
FIGURA 6 – Figura esquemática da estrutura de um acelerador linear (em vermelho - <i>gantry</i> ; amarelo - colimador; verde - mesa)	20
FIGURA 7 – Colimador Multilâminas (MLC)	21
FIGURA 8 – a) MLC fechado b) MLC aberto c) MLC colimado, com 10 <i>bixels</i> abertos.	21
FIGURA 9 – Segmentação e discretização	22
FIGURA 10 – Regiões de interesse: (i) tumor: próstata; (ii) órgãos de risco: cabeças de fêmures, bexiga e reto.	23
FIGURA 11 – Relação entre o colimador e os cortes de CT	23
FIGURA 12 – O problema do sequenciamento das lâminas	28
FIGURA 13 – PDP do feixe de radiação em água	31
FIGURA 14 – Imagem relacionada à matriz de CT	32
FIGURA 15 – Estrutura do funcionamento de um AG tradicional	43
FIGURA 16 – Exemplo da estrutura da solução	46
FIGURA 17 – Exemplo de corte de CT	51
FIGURA 18 – Histograma dose×volume da solução ótima na Instância 1	55
FIGURA 19 – Perfis das soluções de <i>GArad</i> na Instância 1	56
FIGURA 20 – Histograma dose×volume da melhor solução de <i>GArad</i> na Instância 1	57
FIGURA 21 – Perfis das soluções de <i>TSrad</i> na Instância 1	59
FIGURA 22 – Histograma dose×volume da melhor solução de <i>GArad</i> na Instância 2	62
FIGURA 23 – Histograma dose×volume da melhor solução de <i>TSrad</i> na Instância 2	64
FIGURA 24 – Histograma dose×volume da melhor solução de <i>VNSrad</i> na Instância 2	65
FIGURA 25 – Histograma dose×volume com o uso dos pesos $\gamma_1 = 0,3$, $\gamma_2 = 0,6$, $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,05$ na Instância 2	67

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 em homens	12
TABELA 2 – Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 em mulheres	13
TABELA 3 – Esquema da matriz de absorção de dose A para um corte de CT	32
TABELA 4 – Exemplo de um corte tomográfico, considerando: vermelho: tumor; amarelo: tecidos nobres; verde: tecidos saudáveis	33
TABELA 5 – Esquema da matriz de absorção de dose A no caso 3D.	34
TABELA 6 – Limites percentuais nos órgãos de risco(QUANTEC)	52
TABELA 7 – Resultados do método exato para a Instância 1	53
TABELA 8 – Resultados dos órgãos de risco pelo método exato na Instância 1	54
TABELA 9 – Resultados de G_{Arad} na Instância 1	55
TABELA 10 – Resultados dos órgãos de risco por G_{Arad} na Instância 1	57
TABELA 11 – Resultados de TS_{rad} na Instância 1	58
TABELA 12 – Resultados de VNS_{rad} na Instância 1	59
TABELA 13 – Melhores resultados das matheurísticas na Instância 1	60
TABELA 14 – Resultados de G_{Arad} na Instância 2	61
TABELA 15 – Resultados dos órgãos de risco por G_{Arad} na Instância 2	62
TABELA 16 – Resultados de TS_{rad} na Instância 2	63
TABELA 17 – Resultados dos órgãos de risco por TS_{rad} na Instância 2	63
TABELA 18 – Resultados de VNS_{rad} na Instância 2	64
TABELA 19 – Resultados dos órgãos de risco por VNS_{rad} na Instância 2	65
TABELA 20 – Melhores resultados das matheurísticas na Instância 2	66
TABELA 21 – Resultados dos órgãos de risco por VNS_{rad} na Instância 2	66

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVOS	14
1.2 CONTRIBUIÇÕES E LIMITAÇÕES DO TRABALHO	15
1.3 ESTRUTURA DO TRABALHO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 TIPOS DE TRATAMENTO	16
2.1.1 Conformacional 3D	16
2.1.2 Radioterapia de intensidade modulada	17
2.1.3 Arcoterapia volumétrica modulada	17
2.1.4 Radioterapia guiada por imagens	17
2.2 CONSIDERAÇÕES DO IMRT	18
2.2.1 Fases do tratamento	18
2.2.2 Emissão de radiação	20
2.2.3 Imagem	22
2.3 DESCRIÇÃO DOS PROBLEMAS	23
2.4 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO	24
3 REVISÃO DE LITERATURA	25
3.1 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO	28
4 MODELAGEM MATEMÁTICA	29
4.1 DOSE ABSORVIDA	29
4.2 ATENUAÇÃO DA RADIAÇÃO	29
4.2.1 Comissionamento do acelerador linear	30
4.2.2 Absorção pelos tipos de tecidos	30
4.3 MATRIZ DE DOSE ABSORVIDA	32
4.4 MODELOS MATEMÁTICOS NO PLANEJAMENTO DE RADIOTERAPIA	34
4.4.1 Notação	34
4.4.2 O problema da distribuição de dose	36
4.4.3 O problema combinado da escolha de feixes e distribuição de dose	38
4.5 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO	39
5 METODOLOGIAS DE SOLUÇÃO	40
5.1 DEFINIÇÃO DE MATHEURÍSTICA	40
5.2 DESCRIÇÃO DAS METHEURÍSTICAS UTILIZADAS	41

5.2.1 Algoritmo Genético	41
5.2.2 Busca Tabu	44
5.2.3 Busca em Vizinhança Variável	45
5.3 MATHEURÍSTICAS PROPOSTAS	45
5.3.1 Matheurística <i>GArad</i>	46
5.3.2 Matheurística <i>TSrad</i>	47
5.3.3 Matheurística <i>VNSrad</i>	48
5.4 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO	50
6 EXPERIMENTOS COMPUTACIONAIS	51
6.1 RESULTADOS COMPUTACIONAIS PARA UM CORTE DE CT	53
6.1.1 MÉTODO EXATO	53
6.1.2 MATHEURÍSTICAS	54
6.1.2.1 <i>GArad</i>	55
6.1.2.2 <i>TSrad</i>	58
6.1.2.3 <i>VNSrad</i>	59
6.1.3 ANÁLISE COMPARATIVA	60
6.2 RESULTADOS COMPUTACIONAIS PARA O CASO 3D	60
6.2.1 MATHEURÍSTICAS	61
6.2.1.1 <i>GArad</i>	61
6.2.1.2 <i>TSrad</i>	63
6.2.1.3 <i>VNSrad</i>	64
6.2.2 ANÁLISE COMPARATIVA	65
6.3 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO	67
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
7.1 Perspectivas futuras	70
Referências	71
APÊNDICES	76

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), é inquestionável que o câncer é um problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento. A estimativa mundial, realizada em 2012 pelo projeto Globocan/Iarc, apontou que, dos 14 milhões de casos estimados, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento e, para a mortalidade, dos 8 milhões de óbitos previstos, 70% ocorreram nestes países (INCA, 2015).

No Brasil, a estimativa do INCA para o biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer. As Tabelas 1 e 2 registram a distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 em homens e mulheres, respectivamente.

Tabela 1 – Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 em homens

Localização primária	casos novos	%
Próstata	61.200	28,6
Traqueia, brônquio e pulmão	17.330	8,1
Cólon e reto	16.660	7,8
Estômago	12.920	6,0
Cavidade oral	11.140	5,2
Esôfago	7.950	3,7
Bexiga	7.200	3,4
Laringe	6.360	3,0
Leucemias	5.540	2,6
Sistema nervoso central	5.440	2,5

Fonte: INCA (2015)

Nas últimas décadas, o Brasil vem passando por transformações no contexto social, econômico, e consequentemente, de saúde. Assim, por um lado, há um crescente número de casos, devido à evolução dos métodos de diagnósticos utilizados, e por outro, há melhoria de métodos de tratamento e combate ao câncer (INCA, 2015).

Neste sentido, é fundamental que pesquisas sejam constantemente realizadas com intuito de contribuir com a sociedade para o enfrentamento dessa doença, seja na prevenção, diagnóstico e/ou combate.

No que se refere ao combate da doença, uma das principais técnicas empregadas é a radioterapia. Sua eficiência na ação para diminuição ou até mesmo eliminação das células cancerígenas tem aumentado com o avanço da tecnologia.

Tabela 2 – Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 em mulheres

Localização primária	casos novos	%
Mama	57.960	28,1
Cólon e reto	17.620	8,6
Colo do útero	16.340	7,9
Traqueia, brônquio e pulmão	10.890	5,3
Estômago	7.600	3,7
Corpo do útero	6.950	3,4
Ovário	6.150	3,0
Glândula tireoide	5.870	2,9
Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4
Sistema nervoso central	4.830	2,3

Fonte: INCA (2015)

A técnica de radioterapia utiliza radiação ionizante para combater o tumor, tendo como ideia central a entrega de dose suficiente para eliminar o tumor, mas que não atinja tão fortemente as células saudáveis.

Utilizada em diversos casos de câncer, a radioterapia passou a ser aplicada depois da descoberta do raio X, no final do século XIX. O primeiro tipo de radioterapia, chamado convencional, utilizava radiografias para estimar a área do tumor. Depois começou a se utilizar a radiografia tridimensional, que permitia planejar as irradiações a partir de tomografia ou ressonância magnética. Daí em diante surgiram as técnicas de liberação de doses de radiação, como a IMRT (radioterapia de intensidade modulada), que permitem tratamento mais preciso.

Atualmente, aproximadamente a metade dos pacientes diagnosticados com câncer utilizam a radiação como tratamento. Para muitos pacientes, é um meio bastante eficaz, fazendo com que o tumor desapareça e a doença fique controlada, ou até mesmo eliminada. Quando não é possível obter a cura, a radioterapia pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida, isso porque as aplicações diminuem o tamanho do tumor, o que alivia a pressão, reduz hemorragias, dores e outros sintomas, proporcionando alívio aos pacientes.

Seu planejamento conta com sistemas computacionais de apoio à decisão, os quais desempenham um papel fundamental ao permitirem a manipulação de imagens e simulação dos efeitos do tratamento. Estes sistemas permitem a reconstrução volumétrica da região do tumor no paciente, assim como tornam capaz a experimentação do ângulo de incidência de radiação e a escolha de dose, permitindo a análise da quantidade de dose no organismo antes mesmo do tratamento ter sido realizado.

Entretanto, tais sistemas não realizam de forma automática a otimização da escolha dos feixes e distribuição de dose a ser emitida, o que fica a cargo da experiência do planejador. Neste sentido, a presente tese busca apresentar uma nova metodologia para otimização do planejamento da IMRT, envolvendo as duas questões.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é propor uma metodologia para otimização do processo de planejamento de radioterapia.

Como objetivos específicos, tem-se:

- (i) propor um novo modelo de otimização para os problemas do posicionamento dos feixes e distribuição de dose.
- (ii) propor três matheurísticas nominadas: *GArad*, *TSrad* e *VNSrad* para resolver os problemas do posicionamento dos feixes e distribuição de dose.
- (iii) aplicar as metodologias em dois tipos de instâncias: primeiro tipo: um corte de tomografia computadorizada (CT); segundo tipo: 3D, ou seja, para um conjunto de cortes de CT.

A proposta de matheurística se dá com intuito de obter os benefícios da otimalidade do método exato e da rapidez da metaheurística. Diferentes matheurísticas foram propostas com intuito de comparar os resultados obtidos tendo em vista as diferentes características de cada metaheurística utilizada.

Devido ao fato desta tese ser resultado de um período de pesquisa, alguns trabalhos relacionados aos itens elencados acima encontram-se publicados pela autora.

Em relação ao item (i), Gevert et al. (2013)(Apêndice D) apresenta um modelo único que envolve o problema geométrico e o da intensidade de dose, o qual é resolvido pelo método *Branch and Bound*.

Obal et al. (2015a) (Apêndice C) e Obal et al. (2015b)(Apêndice A) apresentam, respectivamente, as matheurísticas *GArad* e *TSrad*, com os primeiros experimentos realizados para a instância 1.

Desta forma, o presente trabalho apresenta a descrição detalhada das metodologias *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*, assim como experimentos inéditos, dentre os quais se destaca a aplicação ao caso 3D, o qual, devido a questões de capacidade computacional, não pode ser resolvido por método exato quando aplicado ao modelo proposto.

1.2 CONTRIBUIÇÕES E LIMITAÇÕES DO TRABALHO

O processo de planejamento de radioterapia é realizado com objetivo de entregar dose ao tumor necessária para eliminá-lo e, ao mesmo tempo, que não afete agressivamente os demais órgãos circunvizinhos. Devido à complexidade do planejamento e das escolhas envolvidas, a equipe de profissionais pode levar de horas a dias para completar o planejamento de um único paciente. Como consequência, as filas para o tratamento tendem aumentar, mesmo contando com profissionais capacitados.

Neste sentido, este trabalho visa promover um planejamento mais rápido e que apresente parâmetros ótimos a serem aplicados ao tratamento de radioterapia, o que poderá diminuir o tempo de espera para início de tratamento, assim como melhorar a distribuição da dose.

Contudo, para que as metodologias propostas sejam aplicáveis aos centros de radioterapia, se fazem necessários mais estudos relacionados à comunicação de dados específicos do tratamento de radioterapia com as metodologias propostas.

1.3 ESTRUTURA DO TRABALHO

A presente tese, está organizada como segue: o capítulo 2 apresenta o referencial teórico na contextualização do problema, incluindo importantes considerações da emissão de radiação e da análise e utilização da imagem.

A revisão de literatura está no capítulo 3, apresentando trabalhos em pesquisa operacional no planejamento de radioterapia.

O capítulo 4 apresenta a modelagem matemática proposta para otimização do planejamento de radioterapia.

O capítulo 5 contém a descrição das matheurísticas propostas: *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*.

No capítulo 6 encontra-se a descrição do estudo de caso realizado, assim como os resultados da aplicação das matheurísticas propostas a eles.

O trabalho finaliza com as conclusões da pesquisa no capítulo 7.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Este capítulo apresenta o referencial teórico no que diz respeito ao planejamento de radioterapia, apresentando as definições e especificações dos problemas em estudo.

2.1 TIPOS DE TRATAMENTO

De acordo com a localização do tumor, a radioterapia pode ser feita de duas formas:

- I. Os aparelhos ficam afastados do paciente, chamada teleterapia ou radioterapia externa.
- II. Os aparelhos ficam em contato com o organismo do paciente, chamada braquiterapia ou radioterapia de contato.

Para o tratamento tipo teleterapia, as principais técnicas que podem ser empregadas são brevemente descritas a seguir.

2.1.1 Conformacional 3D

Este tipo de tratamento é baseado em informações anatómicas 3D do paciente. As características geométricas do tumor são moldadas pelo feixe de radiação, usando a distribuição de dose para conformar o mais próximo possível ao volume do tumor, com objetivo de empregar adequada dose no tumor e a menor dose possível nos órgãos de risco (Khan, 2010). Por meio de vários ângulos possíveis à irradiação, este tipo de tratamento permite que doses mais altas sejam empregadas na área tumoral, reduzindo danos às áreas sadias. A Figura 1 mostra um exemplo de conformação dos feixes de radiação para um câncer na região da próstata.

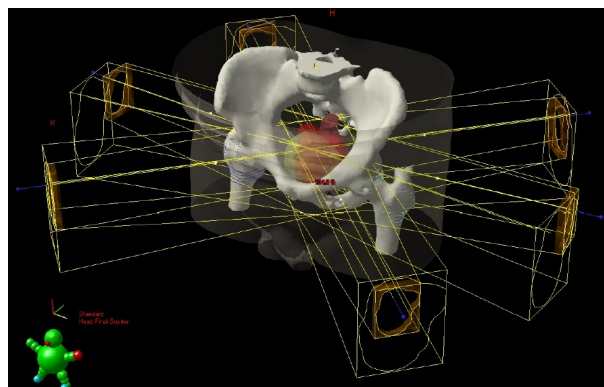


Figura 1 – Exemplo da colimação de feixes na região da próstata
Fonte: Feitosa (2007)

2.1.2 Radioterapia de intensidade modulada

Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é uma técnica de radioterapia na qual fluências de radiação não uniformes são entregues ao paciente a partir de qualquer posição do feixe de tratamento, com objetivo melhorar distribuição de dose (Khan, 2010).

A Figura 2 é um exemplo da modulação da dose em IMRT. À esquerda, o campo colimado com nove pares de lâminas representadas na horizontal, apresentando a conformação do tumor, e à direita a ilustração do mapa de intensidade dos subfeixes (também chamados segmentos) no campo $9\text{cm} \times 9\text{cm}$.

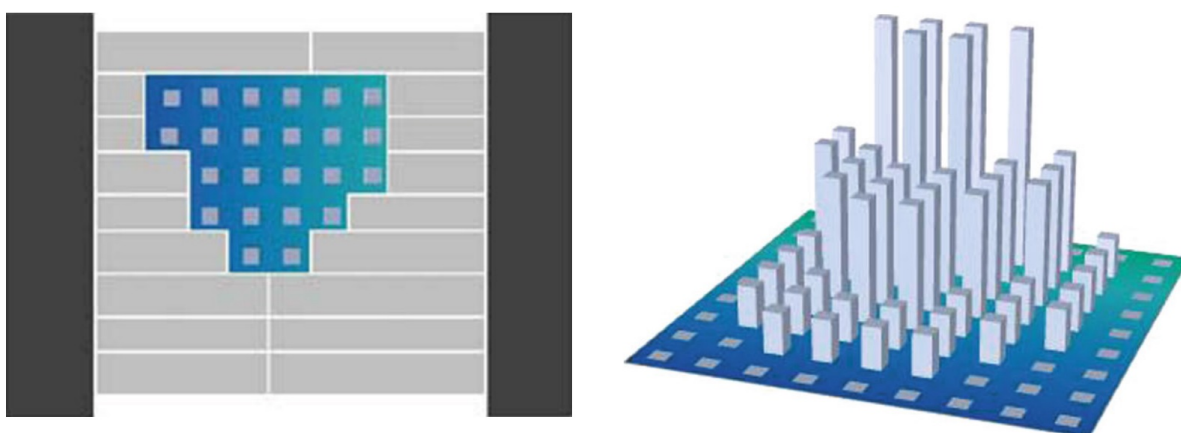


Figura 2 – Exemplo da modulação da dose em IMRT.
Fonte: Dias et al. (2014)

2.1.3 Arcoterapia volumétrica modulada

Arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) é a técnica que consiste em emitir radiação enquanto a máquina é rotacionada em arcos. Similar à IMRT, a intensidade do feixe pode ser diferente para cada subfeixe, com o diferencial de que as lâminas são movidas de forma dinâmica enquanto o máquina é rotacionada (Khan, 2010).

2.1.4 Radioterapia guiada por imagens

Radioterapia guiada por imagens (IGRT) é a técnica que utiliza imagens para acompanhar o tratamento de radioterapia em vários estágios: na aquisição dos dados do paciente, planejamento, simulação, configuração e localização do tumor antes e durante o tratamento (Khan, 2010). A IGRT possibilita a sincronização das irradiações com os movimentos do tumor e dos órgãos ao redor da área tratada, fazendo com que os feixes sejam aplicados apenas quando os órgãos estiverem na posição correta, gerando mais acurácia no tratamento.

Dentre estas modalidades, o foco deste trabalho está no tratamento IMRT. A seção 2.2 apresentará o detalhamento deste tipo de tratamento.

2.2 CONSIDERAÇÕES DO IMRT

IMRT é uma importante técnica de entrega de radiação para cânceres em regiões difíceis de se colimar, onde há órgãos com extrema restrição no recebimento da radiação muito próximos ao tumor. IMRT é capaz de conformar a dose prescrita ao volume alvo em complexas configurações enquanto poupa as estruturas críticas adjacentes, sem comprometer a cobertura do tumor.

2.2.1 Fases do tratamento

O processo clínico do tratamento inicia após o paciente ser diagnosticado com câncer e a radioterapia indicada pelo médico. As fases do tratamento são:

- i. obtenção das imagens, geralmente obtidas por tomografia computadorizada (CT) (Figura 3), e marcações na pele do paciente para que o tratamento seja aplicado onde foi planejado;



Figura 3 – Imagem de tomografia computadorizada da região da próstata
Fonte: Hospital Erasto Gaertner

- ii. reconstrução volumétrica das regiões de interesse, com auxílio de *software* especializado (Figura 4);
- iii. planejamento pelo físico-médico, com auxílio do dosimetrista, para promover a prescrição feita pelo médico oncologista. O planejamento busca o melhor posicionamento dos feixes e distribuição de dose para que atinja o tumor a dose prescrita e que atinja os órgãos saudáveis o mínimo de dose possível. Este planejamento é complexo, pois a radiação emitida não é a mesma que será absorvida nos tecidos do paciente devido diversos fatores, tais como, profundidade, tipo de tecido, interação da energia com a matéria, entre outros (Khan, 2010).



Figura 4 – Reconstrução volumétrica tridimensional
Fonte: Obal (2011)



Figura 5 – Auxílio computacional no planejamento da radioterapia
Fonte: Oncologia Centenário (2016)

- iv. avaliação do tratamento pelo médico radioterapeuta. Se o planejamento for aprovado, então é executado; se não, retorna ao passo (iii) para novas escolhas de feixe(s) e/ou distribuição de dose.

Na prática, embora o planejador conte com auxílio de sistemas computacionais (Figura 5), o planejamento é demorado, pois consiste na tomada de decisões difíceis na tentativa de otimizar o processo.

2.2.2 Emissão de radiação

Convencionalmente, os tratamentos de IMRT são entregues utilizando um acelerador linear, cujos principais componentes são: mesa, *gantry* e colimador, destacados na Figura 6.



Figura 6 – Figura esquemática da estrutura de um acelerador linear (em vermelho - *gantry*; amarelo - colimador; verde - mesa)

Fonte: Obal (2011)

Um acelerador linear é uma máquina isocêntrica, ou seja, que permite a irradiação segundo várias direções de incidência cujos eixos centrais se interceptam num mesmo ponto de espaço (isocentro), situado normalmente a 100 cm do foco do feixe. Também os outros movimentos possíveis (do colimador e da mesa) respeitam, segundo os eixos que lhes correspondem, a coincidência neste ponto.

O *gantry* é um dispositivo capaz de girar em torno de um único eixo até 360°, e a mesa onde o paciente é posicionado também pode realizar movimentos de rotação. Esta combinação de rotação da mesa e *gantry* permite que o ângulo do feixe de tratamento seja posicionado numa esfera. O centro deste sistema referencial (eixo do *gantry* e eixo da mesa) é denominado isocentro mecânico.

O colimador é a região por onde sai a radiação emitida no aparelho. O feixe emitido pode ser modelado alcançando os objetivos do tratamento, e, para isto, no IMRT utiliza-se o colimador multilâminas (Figura 7).

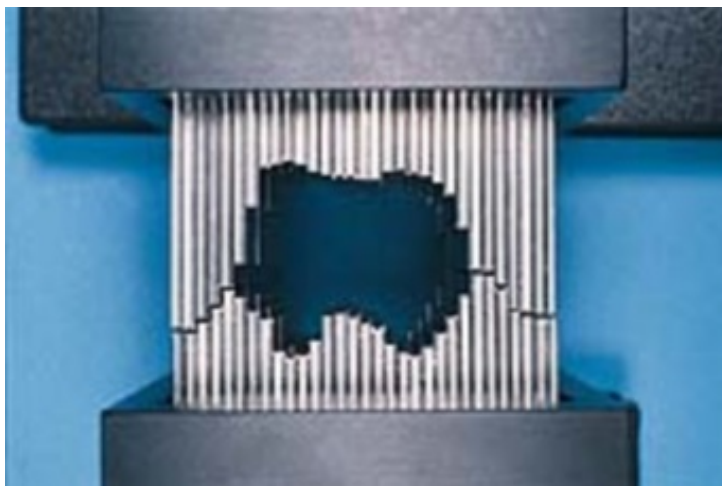


Figura 7 – Colimador Multilâminas (MLC)
Fonte: Holder (2003)

A importância da utilização do colimador multilâminas é a capacidade de produzir um feixe que colime o tumor, ou seja, que tenha o formato muito próximo ao alvo, e especialmente em IMRT, de produzir subfeixes com diferentes intensidades.

Para isso, as lâminas do colimador podem se mover de forma estática ou dinâmica. Na modalidade estática, o posicionamento das lâminas são definidos para então a radiação ser entregue. Já para o tratamento dinâmico, a radiação é entregue enquanto as lâminas estão se movendo.

Na modalidade estática, foco deste trabalho, a abertura total do colimador é discretizada em um padrão $m \times n$, onde cada unidade é chamada *bixel*. Nesta discretização, m é o número de pares de lâminas e n é o número de paradas de uma lâmina (Figura 8). Assim, o feixe (ou campo) de radiação é fracionado em subfeixes (Figura 8), considerando a emissão de radiação de cada *bixel*, ou seja, a emissão de dose de cada subfeixe pode ser diferente.

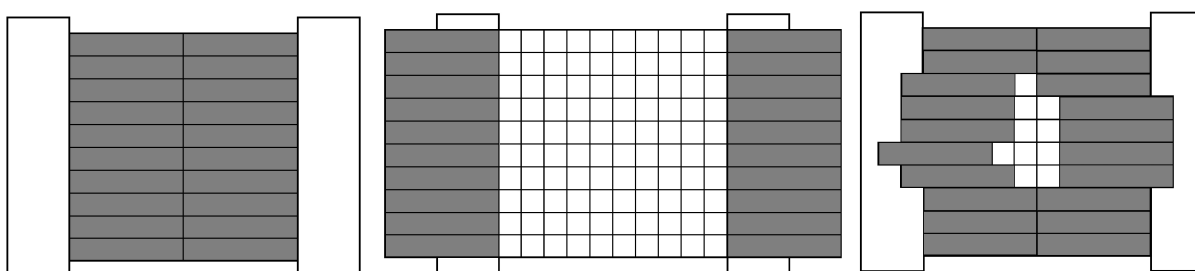


Figura 8 – a) MLC fechado b) MLC aberto c) MLC colimado, com 10 *bixels* abertos.
Fonte: A autora

Neste sentido, para o tratamento IMRT, além da colimação do tumor, as lâminas permitem a entrega de radiação de diferentes intensidades em cada subfeixe, baseado no planejamento desenvolvido pelo físico-médico nos sistemas computacionais que trabalham interligados aos aceleradores lineares.

2.2.3 Imagem

As imagens são geradas por meio de tomografia computadorizada (CT) e são disponibilizadas no formato DICOM, uma plataforma em que é possível a visualização e manipulação das imagens médicas. As imagens tomográficas podem ser obtidas em dois planos: axial (perpendicular ao maior eixo do corpo) e o coronal (visão frontal), dependendo da região do tumor.

A CT permite obter imagens representativas de cortes do corpo (Figura 9 (a)). Estes cortes podem ser discretizados numa rede $l \times c$, em que cada elemento é denominado *pixel* (Figura 9 (c)).

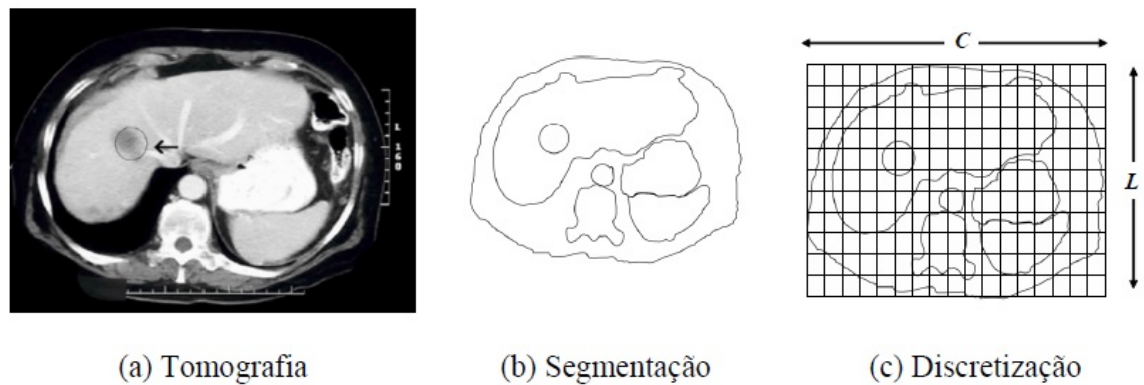


Figura 9 – Segmentação e discretização
Fonte: Goldbarg (2009)

A partir de um conjunto de cortes tomográficos de uma região, é possível a reconstrução volumétrica do paciente num *software* especializado. Com esta reconstrução volumétrica, a interpretação de *pixel* passa a ser tridimensional, denominado *voxel*.

Nesta reconstrução, o dosimetrista pode delimitar os órgãos de interesse, assim como as regiões que devem receber a dose prescrita. Os tecidos do corpo são divididos em três classes: tumor (t), tecidos nobres, ou órgãos de risco (or), que são órgãos com alta restrição de recebimento de dose, e os tecidos saudáveis (s), que são os demais tecidos na região de interesse, conforme apresentado na Figura 10.

A Figura 11 mostra a relação entre o colimador e os cortes de tomografia computadorizada (CT). Dependendo da discretização do colimador, da largura do *voxel* e do ângulo do feixe, um subfeixe pode atingir mais de um corte de CT.

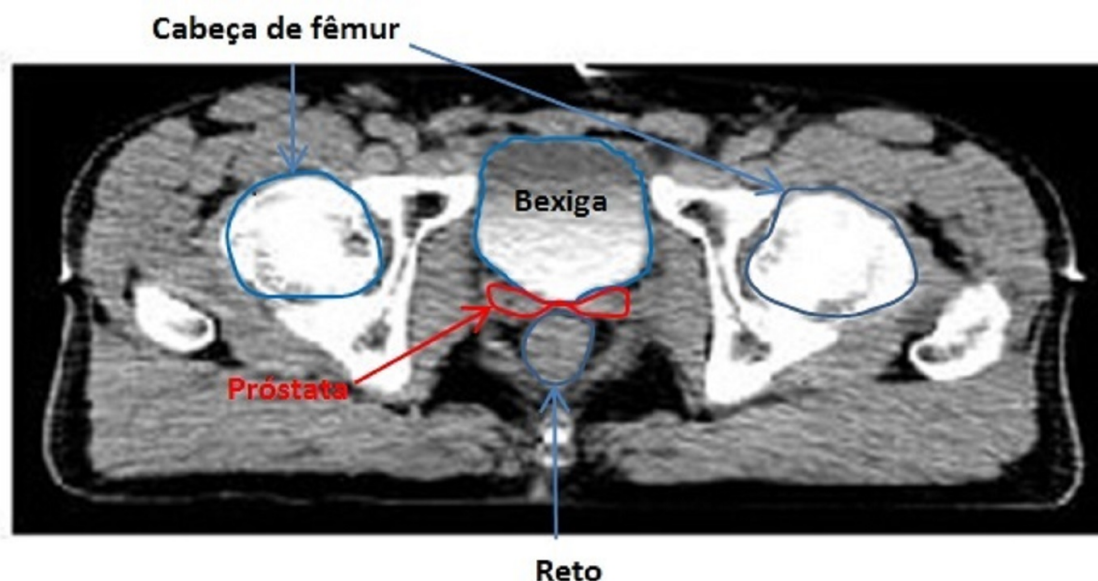


Figura 10 – Regiões de interesse: (i) tumor: próstata; (ii) órgãos de risco: cabeças de fêmures, bexiga e reto.

Fonte: A autora

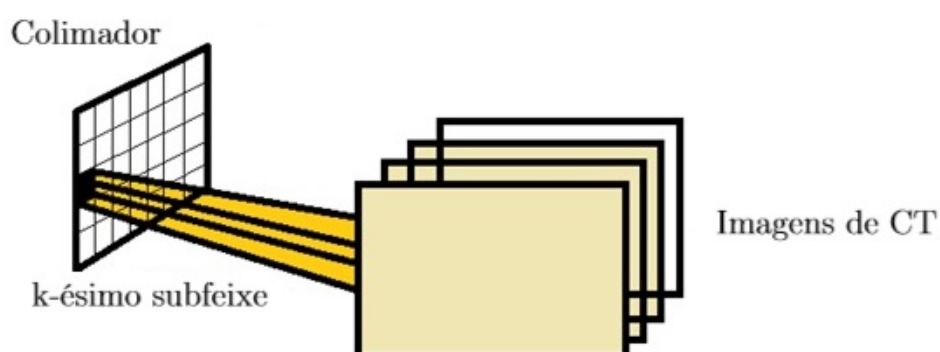


Figura 11 – Relação entre o colimador e os cortes de CT

Fonte: A autora

2.3 DESCRIÇÃO DOS PROBLEMAS

O processo de planejamento da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) pode ser feito de duas maneiras: pelo planejamento inverso e pelo planejamento *forward*.

No planejamento *forward*, o físico-médico ou dosimetrista seleciona o conjunto de feixes de radiação (posições da máquina) e determina o mapa de fluência, isto é, quanto de dose deve ser emitido pela máquina em cada posição. Um *software* especializado calcula a dose acumulada resultante destas escolhas na anatomia. Se a distribuição de dose for inaceitável, novas escolhas são feitas. Este processo se repete até que haja uma distribuição de dose aceitável, levando em consideração todos os tipos de órgãos.

No planejamento inverso ao invés de primeiramente selecionar a dose e a posição do feixe de radiação, é informado qual dose absorvida deve ser imposta à anatomia e, então, a coleção de feixes e doses emitidas que satisfazem as doses prescritas são selecionadas.

No processo de planejamento inverso, foco deste trabalho, alguns problemas se destacam (Ehrgott et. al (2008)):

1. O problema geométrico, que se refere ao posicionamento do *gantry*;
2. O problema da intensidade de dose, ou do mapa de fluência, que é o de determinar quanto de dose deverá ser emitida.
3. O problema da abertura das lâminas, que busca como configurar o colimador multilâminas para efetuar a dose planejada para cada bixel;

Como o objetivo do tratamento é entregar dose suficiente para eliminar o tumor, mas que não atinja tão fortemente as células saudáveis, a otimização encontra ampla aplicação nestes problemas.

2.4 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO

Este capítulo apresentou algumas definições e nomenclaturas utilizadas no tratamento de câncer por radioterapia.

As especificidades do tratamento IMRT foram apresentadas, juntamente com os principais conceitos que permeiam esta técnica, tanto em relação à imagem obtida do paciente, quanto à emissão de radiação.

Por fim, este capítulo apresenta os problemas envolvidos no planejamento de radioterapia, os quais encontram ampla aplicação de técnicas da Pesquisa Operacional (PO).

A partir das informações dadas neste capítulo, o leitor antes não familiarizado com os termos presentes no planejamento da radioterapia, terá facilidade com a leitura do capítulo 3, o qual apresenta a revisão de literatura da otimização no planejamento de radioterapia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O planejamento da radioterapia envolve ao menos três problemas, citados no capítulo 2, que são: (1) o problema geométrico; (2) o problema da intensidade de dose; (3) o problema da abertura das lâminas. Como o objetivo é emitir a dose prescrita ao tumor, protegendo ao máximo os demais tecidos circunvizinhos a ele, as técnicas da Pesquisa Operacional (PO) encontram ampla aplicação no planejamento da radioterapia.

O primeiro modelo de otimização proposto para os problemas do planejamento de radioterapia foi em 1968 por Bahr et al. (1968). Desde então, muito se desenvolveu tanto na área clínica do tratamento, quanto nas possibilidades de aplicações da PO em problemas desta área.

Na literatura, muitas abordagens são encontradas para o tratamento de cada um dos problemas, os quais utilizam métodos exatos e/ou metaheurísticas.

Holder (2003) apresenta um modelo para auxiliar o planejamento de radioterapia que utiliza *Goal Programming* (GP), incluindo variáveis elásticas para as limitações de dose nas restrições. O autor apresenta dois teoremas que garantem que este modelo tem solução factível para o primal e dual, podendo ser resolvido pelo método de pontos interiores, além de apresentar condições para as restrições do modelo, garantindo solução ótima.

Holder & Salter (2005) propõem um modelo de otimização para o problema da distribuição de dose em radioterapia conformacional tridimensional. De modo geral, um bom tratamento é aquele que emite dose suficiente para eliminar o tumor e que, ao mesmo tempo, diminui o número e tamanho dos pontos quentes, que são *voxels* que recebem dose excedente ao limite imposto. Assim, duas restrições abrangem: (i) diminuir o número de interseções de feixes; (ii) não permitir interseções em regiões que não são de tumor. O modelo binário proposto é resolvido por *Simulated Annealing* (SA).

Para avaliar a dose recebida em percentual de volume (histograma volume \times dose), Holder & Salter (2005) ainda impõem restrições de volume e dose. Nesta abordagem, primeiramente a matriz de tecidos críticos é particionada nos diferentes tipos de órgãos e restrições para cada órgão são incluídas.

Romeijn et al. (2006) propõem uma abordagem linear para o problema da distribuição de dose em IMRT, e discute as fortes restrições do problema.

Acosta et al. (2009) apresentam um modelo para o problema da distribuição de dose, para uma configuração de ângulos dos feixes, subfeixes e pontos de dose. Esse trabalho enfatiza a dificuldade em se resolver problemas deste tipo, devido ao grande número de variáveis geradas pela discretização da imagem de referência utilizada. Assim, os autores propõem heurísticas de

redução da imagem.

Em Viana et al. (2011) encontra-se o problema da intensidade de dose proposto em Acosta et al. (2009), levando em consideração fatores para a correção da heterogeneidade na composição dos diferentes tipos de tecidos irradiados, baseados nas proporções entre seus diferentes coeficientes de atenuação linear. Também baseado no modelo de Acosta et al. (2009), Shao (2008) resolve o problema da intensidade de dose aplicando-o a um problema tridimensional.

Obal et al. (2013) apresentam uma abordagem multiobjetivo para o problema da intensidade de dose em radioterapia conformacional 3D, utilizando conceitos de GP e resolvendo-o pelo método de pontos interiores.

Rocha et al. (2013), Dias et al. (2014) e Dias et al. (2015) desenvolveram abordagens não exatas para resolver o problema da direção dos feixes. Rocha et al. (2013), usaram uma função de base radial dentro do método padrão de busca para resolver o problema. Dias et al. (2014) propuseram um algoritmo genético (GA), o qual encontra o conjunto de feixes, e uma rede neural é utilizada para determinar o intervalo de valores do *fitness* do indivíduo. Dias et al. (2015) utilizaram SA para resolver o problema da direção dos feixes.

Alguns trabalhos na literatura tratam de ambos os problemas de distribuição de dose e posicionamento dos feixes.

Em Lim et al. (2008) uma abordagem computacional para otimizar a seleção dos feixes e o mapa de fluência em problemas IMRT é apresentado. O número de ângulos possíveis a serem utilizados é conhecido, e o modelo determina qual é a melhor escolha, a partir de um conjunto previamente definido, que irá otimizar a distribuição de dose. Uma heurística é proposta para reduzir o número de feixes candidatos para solucionar o modelo inteiro misto, que é resolvido por *Branch-and-Bound*, cuja solução apresenta os feixes escolhidos entre os candidatos, assim como o peso (dose) de cada feixe.

Também para o problema da seleção dos feixes, Araújo (2010) propõe um modelo genérico de otimização, e utiliza três metaheurísticas (MOGA, MOSA e MOTS) para buscar soluções.

Breedveld (2013) e Voet (2014) incorporaram o algoritmo i-Cycle e PI para resolver a otimização multi-critério para os problemas de distribuição de dose e escolha dos feixes. O método inicia com um conjunto vazio de feixes e, a cada iteração, incorpora um feixe (de uma lista de candidatos), para gerar uma solução. O algoritmo utiliza um plano definido *a priori* envolvendo múltiplos critérios, o qual é chamado *wishlist*. Esta lista é definida por um especialista e contém as prioridades do tratamento, as quais devem ser otimizadas de acordo com esta ordem. O método termina quando não há melhoria relevante no conjunto de feixes, ou quando o número de feixes selecionados for grande.

Uma abordagem híbrida incorporando SA e conhecimento do gradiente foi aplicada por Bertsimas et al. (2013) para resolver os problemas da distribuição de dose e posicionamento dos feixes.

Petrovic et al. (2016) usam *Case based reasoning system* (CBR) para resolver o problema da escolha de feixes e distribuição de dose, referenciados como problema do ângulo do feixe e do número do feixe, respectivamente. No sistema proposto, o plano de tratamento para um novo paciente é retido de um banco de casos contendo pacientes tratados no passado e seus planos de tratamento, e investiga-se metodologias para adaptação do caso retido para tratar o novo paciente.

Outra abordagem híbrida é proposta por Cabrera et al. (2016). Eles resolvem os problemas do ângulo de feixe e distribuição de dose de uma perspectiva multiobjetivo em duas fases. Os ângulos dos feixes são selecionados por um algoritmo determinístico de busca local, e a distribuição de dose é calculada utilizando um algoritmo de programação linear não exata.

A partir do posicionamento dos feixes e distribuição de dose entre eles, é necessário definir a abertura das lâminas do colimador e a dose emitida, de modo que a dose estipulada para cada subfeixe seja alcançada. Boland et al. (2004), Wake et al. (2009) e Cambazard et al. (2009) tratam deste problema.

Os três trabalhos formulam o problema da abertura das lâminas como um problema de determinar a decomposição de uma matriz de inteiros numa sequência ponderada de matrizes binárias (Figura 12). Estas matrizes binárias, chamadas matrizes de *shape* (ou forma), representam a abertura do colimador, ou seja, o formato que o colimador terá em cada parada. Os pesos atribuídos são os tempos de exposição, que estão relacionados à dose emitida. Esta soma ponderada de matrizes binárias deve ser de tal forma que produza a dose final a ser emitida de cada subfeixe do colimador.

Em Cambazard et al. (2009), o objetivo do trabalho é minimizar a cardinalidade da decomposição, o que é um problema NP-hard. Como alternativa, os autores resolvem-o pelo método do caminho mais curto.

O modelo binário não linear que busca determinar as matrizes de forma discutido em Boland et al (2004) e em Wake et al. (2009) pode ser interpretado como a busca de uma matriz de forma para cada tempo t , com o objetivo de minimizar a dose de exposição α_t . O modelo foi tratado como um problema de corte e estoque, em que as matrizes de forma e os tempos de exposição representam, respectivamente, os tipos de corte e o peso do corte.

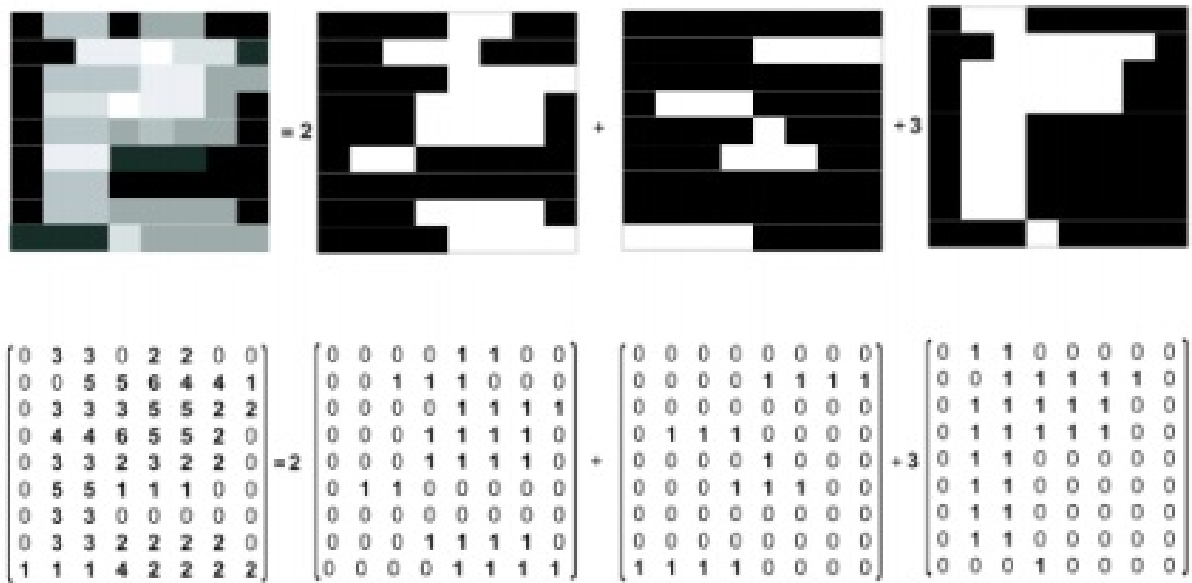


Figura 12 – O problema do sequenciamento das lâminas
Fonte: Cambazard et al. (2009)

3.1 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO

Este capítulo apresentou uma revisão de literatura dos principais trabalhos de aplicação de técnicas da PO no planejamento da radioterapia. Pode-se notar que centros de pesquisas no Brasil e no mundo tem dado atenção a este assunto, devido sua relevância.

Para os três problemas destacados: (i) escolha dos feixes; (ii) distribuição de dose e (iii) abertura das lâminas, técnicas exatas, heurísticas e metaheurísticas são utilizadas para solucioná-los. A maioria dos trabalhos na literatura tratam separadamente cada um dos problemas.

Neste contexto, este trabalho propõe três novas metodologias (mais rápidas e mais abrangentes), para solucionar concomitantemente os problemas do posicionamento dos feixes e distribuição de dose. As metodologias utilizam de forma híbrida técnica exata e diferentes metaheurísticas, chamadas matheurísticas. O capítulo 4 irá apresentar a modelagem matemática, e no capítulo 5 são apresentadas as metodologias de solução propostas.

4 MODELAGEM MATEMÁTICA

Neste capítulo, a modelagem matemática para os problemas da escolha de feixes e distribuição de dose no planejamento de radioterapia é apresentada.

Inicialmente, apresenta-se a definição de dose absorvida, na seção 4.1, seguido de considerações em relação à atenuação da radiação e absorção de dose em cada *voxel*, na seção 4.2. A representação matricial da absorção de dose e sua interpretação no contexto dos problemas é apresentada na seção 4.3.

A seção 4.4 apresenta os modelos matemáticos propostos e, por fim, as considerações do capítulo em 4.5.

4.1 DOSE ABSORVIDA

Dose absorvida é a medida dos efeitos biologicamente significativos produzidos pela radiação ionizante (Khan, 2010). A definição de dose absorvida, ou simplesmente dose, é o quociente;

$$\frac{\overline{de}}{dm} \quad (4.1)$$

em que \overline{de} indica a dose média transmitida pela radiação ionizante para o material de massa dm . A unidade de dose absorvida é o *gray* (Gy), e definido como:

$$1Gy = 1J/kg \quad (4.2)$$

4.2 ATENUAÇÃO DA RADIAÇÃO

Sob o ponto de vista físico, há diversos fatores que influenciam na absorção de dose em cada *voxel* (Khan, 2010; Cardoso, 2012), tais como:

1. tipo de radiação (raios X, gama, partículas alfa, partículas beta);
2. a intensidade de energia;
3. o tamanho do campo;
4. a interação da energia com a matéria;
5. a distância percorrida pelo feixe;

6. o uso de objetos auxiliares.

Assim, cada *voxel* absorve uma quantidade de dose diferente da radiação emitida. Para avaliar a absorção de dose no organismo, o comissionamento dosimétrico é realizado periodicamente nos centros de radioterapia. A seguir encontra-se uma breve descrição deste procedimento.

4.2.1 Comissionamento do acelerador linear

O comissionamento dosimétrico de um acelerador linear é a coleta de dados relacionados à emissão de radiação no aparelho e absorção da dose. O comissionamento é extremamente importante, pois é a partir dos dados coletados que são estipulados parâmetros para o cálculo da dose absorvida pela radiação emitida.

Como raramente é possível medir-se a distribuição de dose diretamente no paciente, os dados de distribuição de dose são coletados em fantasmas, nos quais tem-se aproximadamente a equivalência dos tecidos do corpo humano (Khan, 2010). Um dos tipos de fantasmas mais utilizados é o fantoma de água.

Um dos dados que compõem o comissionamento é o fator de percentual de dose profunda (PDP). Este fator é o quociente, expresso em percentual, da dose absorvida na profundidade d pela dose absorvida na profundidade fixa de referência d_0 ao longo do eixo central do feixe (EQUAÇÃO 4.3).

$$\rho = \frac{D_d}{D_{d_0}} \times 100 \quad 4.3$$

O comportamento deste fator pode ser visualizado na Figura 13. Alguns parâmetros influenciam no fator PDP, tais como: o tipo de energia, a profundidade, o tamanho e formato do feixe, a distância entre a fonte e a pele, entre outros (Khan, 2010).

4.2.2 Absorção pelos tipos de tecidos

Uma das principais incertezas no cálculo da dose é devida à presença de tecidos heterogêneos no organismo humano, dado que cada meio absorvedor possui suas próprias características físico-químicas (Viana et al. (2011)) .

O fator de absorção da dose pelo tipo de tecido considerado neste trabalho é o obtido pelo tom de cinza da imagem de tomografia computadorizada. Para este fator, cada *voxel* recebe um valor entre zero e um, sendo que quanto mais escura a imagem, mais próximo de zero é este valor, e quanto mais clara, mais próximo de um. Esta representação se justifica, pois regiões do organismo onde há maior absorção de energia tem imagem mais clara do que regiões que absorvem menor quantidade de radiação.

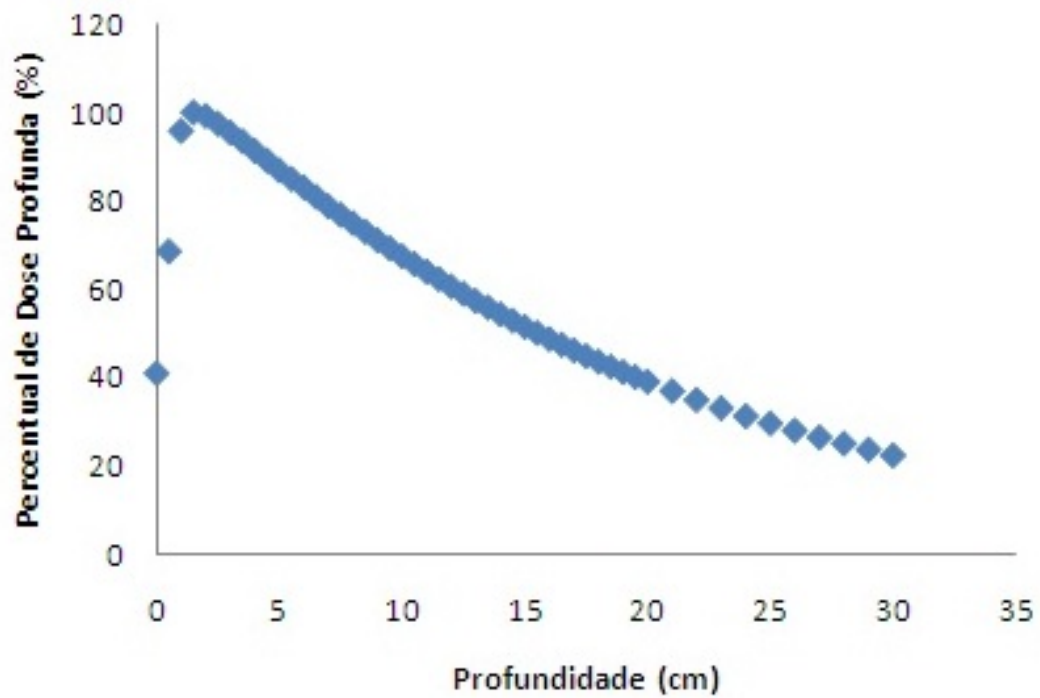


Figura 13 – PDP do feixe de radiação em água
Fonte: Obal (2011)

Para exemplificação, pode-se observar a relação entre os valores dos tons de cinza, apresentadas na matriz CT e a imagem da Figura 14 (Obal (2011)).

$$CT = \begin{bmatrix} 0,25 & 0,26 & 0,40 & 0,48 & 0,47 & 0,54 & 0,50 & 0,27 & 0,32 & 0,60 \\ 0,21 & 0,27 & 0,53 & 0,48 & 0,42 & 0,43 & 0,41 & 0,27 & 0,38 & 0,57 \\ 0,23 & 0,34 & 0,39 & 0,50 & 0,33 & 0,34 & 0,31 & 0,29 & 0,60 & 0,63 \\ 0,39 & 0,34 & 0,32 & 0,45 & 0,45 & 0,45 & 0,45 & 0,30 & 0,30 & 0,59 \\ 0,48 & 0,35 & 0,31 & 0,45 & 0,45 & 0,44 & 0,44 & 0,29 & 0,31 & 0,55 \\ 0,46 & 0,48 & 0,44 & 0,44 & 0,45 & 0,44 & 0,40 & 0,56 & 0,53 & 0,50 \\ 0,48 & 0,60 & 0,44 & 0,44 & 0,44 & 0,34 & 0,40 & 0,37 & 0,54 & 0,29 \\ 0,71 & 0,63 & 0,54 & 0,55 & 0,56 & 0,38 & 0,39 & 0,35 & 0,29 & 0,26 \end{bmatrix}.$$

Assim, a mensuração da absorção de dose em cada *voxel* (considerando o fator PDP e o tom de CT), por unidade de dose emitida de cada subfeixe, é representada em cada elemento da matriz de absorção, que será apresentada na seção 4.2.

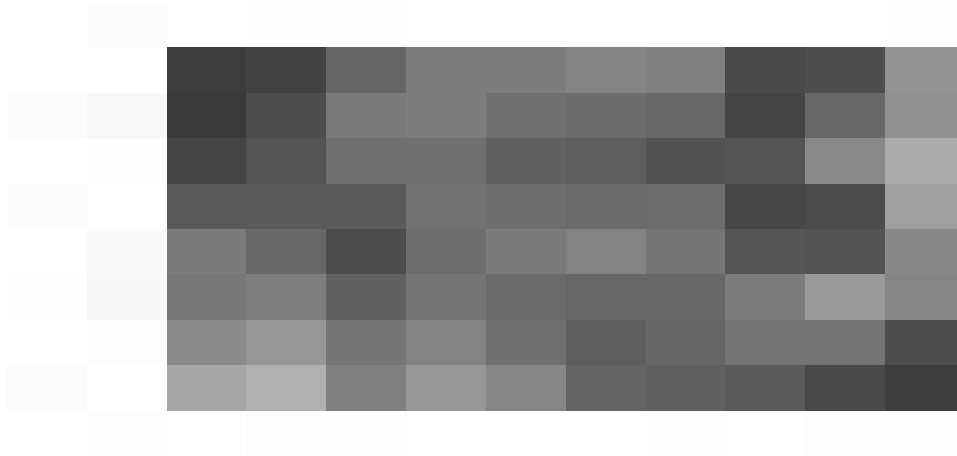


Figura 14 – Imagem relacionada à matriz de CT
Fonte: Obal (2011)

4.3 MATRIZ DE DOSE ABSORVIDA

Inicialmente, considere-se a instância unidimensional com um corte de imagem tomográfica, e apenas um feixe de radiação.

A matriz A quantifica a dose absorvida em cada *pixel* do corte tomográfico em relação à dose emitida de cada subfeixe (ou *bixel*).

Seja a imagem de referência obtida por meio de tomografia computadorizada, de ordem $l \times c$, e a discretização do colimador: $m \times n$. A variável m representa o número de pares de lâminas do colimador. Já n representa a precisão do colimador multilâminas, isto é, o número de possíveis posições de parada das lâminas.

A matriz A contém a informação da dose recebida em cada *pixel* por unidade emitida de cada *bixel* e é de ordem $l.c \times m.n$ (Holder & Salter (2005)). As linhas de A representam os *pixels* e as colunas os subfeixes, como representado na Tabela 3. Na posição a_{ij} , indica-se a dose absorvida no *pixel* i , pela dose emitida pelo subfeixe j , do feixe 1.

		feixe 1							
		j=1	j=2	(...)	j=m	(...)	j	(...)	j=m.n
CT 1	i=1								
	i=2								
	(...)								
	i=l								
	(...)								
	i						a_{ij}		
	(...)								
	i=l.c								

Tabela 3 – Esquema da matriz de absorção de dose A para um corte de CT

Para exemplificar, considere-se que a Tabela 4 represente um corte tomográfico, em que cada célula representa um *pixel*, os quais estão numerados de 1 a 12.

Seja ainda pn , ps e pt , o número respectivo de *pixels* nobres, saudáveis e de tumor do corte tomográfico da Tabela 1, de modo que $pn + ps + pt = l.c$, logo, para o exemplo dado: $pn = 3$, $ps = 6$ e $pt = 3$.

1	4	7	10
2	5	8	11
3	6	9	12

Tabela 4 – Exemplo de um corte tomográfico, considerando: vermelho: tumor; amarelo: tecidos nobres; verde: tecidos saudáveis

Considerando a emissão de radiação de um feixe com 10 subfeixes (ver Figura 8 (c), página 18), a matriz $A^{(1)}$ de dose absorvida é dada a seguir. As cores de cada uma das linhas relacionam-se aos tipos de tecido que elas representam, de acordo com a Tabela 4.

$$A^{(1)} = \begin{bmatrix} 0,8 & 0,5 & 0,6 & 0,4 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \\ 0,9 & 0,5 & 0,9 & 0,6 & 0,3 & 0,9 & 0,7 & 0,7 & 0,8 & 0,9 \\ 1 & 0,7 & 0,8 & 1 & 0,8 & 0,8 & 0,8 & 0,9 & 1 & 1 \\ 0,9 & 0,5 & 0,3 & 0,6 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \\ 0,8 & 0,5 & 0,4 & 0,7 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \\ 0,8 & 0,5 & 0,3 & 0,5 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \\ 0,7 & 0,5 & 0,3 & 0,4 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \\ 0,6 & 0,5 & 0,3 & 0,4 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \\ 0,6 & 0,5 & 0,3 & 0,4 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \\ 0,5 & 0,5 & 0,3 & 0,4 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \\ 0,3 & 0,5 & 0,3 & 0,4 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \\ 0,1 & 0,5 & 0,3 & 0,4 & 0,3 & 0,9 & 0,8 & 0,8 & 0,6 & 0,8 \end{bmatrix}$$

Por definição, cada elemento de A quantifica o percentual de dose absorvida no corpo, da radiação emitida pelo subfeixe. Então, por exemplo, para cada unidade de radiação emitida pelo subfeixe 3, o *pixel* 2 absorverá 90% dela, o que está representado na posição (2,3) da matriz $A^{(1)}$.

Seja X o vetor de radiação com $m.n$ elementos, em que cada elemento representa a radiação emitida pelo q -ésimo subfeixe do feixe 1. Logo o produto:

$$A_{(l.c) \times (m.n)} \cdot X_{(m.n) \times 1} = V_{(l.c) \times 1} \quad (4.4)$$

indica a dose absorvida nos *pixels* da dose advinda de todos os subfeixes do feixe 1.

Da mesma forma, a definição da matriz de dose absorvida pode ser estendida para mais cortes de imagens de CT e também considerar mais feixes de radiação. Para considerar mais feixes, basta acrescentar novas colunas na matriz de absorção, e para mais cortes de CT, mais linhas, conforme apresentado na Tabela 5. Assim, a matriz A será de ordem $l.c.S \times m.n.R$, supondo S cortes de CT e R feixes, ou seja, R diferentes posições do *gantry*.

		feixe 1			(...)	feixe b					(...)	feixe R		
		$j = 1$	(...)	$j = m.n$	(...)	$j' = 1$	(...)	$j' = q$	(...)	$j' = m.n$	(...)	$j'' = 1$	(...)	$j'' = m.n$
CT 1	$i = 1$													
	(...)													
	$i = l.c$													
(...)	(...)													
CT V	$i = v$							a_{qbv}						
(...)	(...)													
CT S	$i = 1$													
	(...)													
	$i = l.c$													

Tabela 5 – Esquema da matriz de absorção de dose A no caso 3D.

Logo, a medida a_{qbv} quantifica o percentual de dose absorvida em relação à emitida pelo subfeixe q do feixe b no *voxel* v .

A dose absorvida em cada *pixel/voxel* tem restrições diferenciadas para cada tipo de tecido. Para o tumor, deseja-se que esta dose seja a prescrita pelo médico oncologista; para os órgãos de risco e tecidos saudáveis, esta dose deve ser a mínima possível, possuindo um limite superior de dose.

Neste sentido, a seção a seguir apresenta um modelo de otimização que respeite as restrições de dose nos *pixels* (para o problema em um corte de CT) ou *voxels* (para o problema 3D) e que defina o posicionamento dos feixes e distribuição de dose.

4.4 MODELOS MATEMÁTICOS NO PLANEJAMENTO DE RADIOTERAPIA

Nesta seção, a formulação de dois modelos é apresentada. O primeiro modelo, denotado por A, refere-se ao problema da distribuição de dose, enquanto o segundo modelo, denotado por B, abrange os dois problemas: da escolha de feixes e distribuição de dose.

Inicialmente, a notação comum aos dois modelos é apresentada na seção 4.4.1, seguida do modelo para a distribuição de dose (modelo A), na seção 4.4.2, e do modelo para a escolha de feixes e distribuição de dose (modelo B), na seção 4.4.3.

4.4.1 Notação

A notação a seguir é usada para descrever os conjuntos e parâmetros para os modelos propostos. Sem perda de generalidade, as notações são definidas para *voxel*, sabendo que *pixel*

é a unidade bidimensional e *voxel* a tridimensional da região do organismo.

Conjuntos

V : conjunto de *voxels* indexados por v , com $|V| = \rho = l.c.S$, em que l e c denotam o número de linhas e colunas de um corte de CT, respectivamente, e S é o número de cortes de CT.

V_{or} : conjunto de *voxels* nobres ($V_{or} \subset V$), com $\rho_{or} = |V_{or}|$

V_s : conjunto de *voxels* saudáveis ($V_s \subset V$), com $\rho_s = |V_s|$

V_t : conjunto de *voxels* de tumor ($V_t \subset V$), com $\rho_t = |V_t|$

R : número feixes disponíveis

B : conjunto de feixes disponíveis: $B = \{1, \dots, b, \dots, R\}$, com $|B| = R$

Q_b : conjunto de subfeixes do feixe b ($b \in B$), ou seja, $Q_b = \{1, \dots, q, \dots, m.n\}$, com $|Q_b| = m.n$, em que $|Q_b|$ representa o número de subfeixes relacionados ao feixe b .

X : conjunto de feixes selecionados ($X \subset B$), com $|X| = \eta$ e o valor de η é o número máximo de feixes a se escolher num determinado plano de tratamento.

Parâmetros

s_{or} e s_s : limites superiores de dose permitidos em cada *voxel* de tecido nobre e saudável, respectivamente.

D : intensidade de dose prescrita pelo oncologista para combater o tumor.

a_{qbv} : o percentual de dose absorvida em relação a emitida pelo subfeixe q do feixe b no *voxel* v .

Variáveis de decisão

x_{bq} : quantidade de dose emitida pelo q -ésimo subfeixe do feixe b .

θ_v^+ , δ_v^+ e ε_v^+ : desvio positivo entre a dose absorvida e o limite recomendável/prescrito para os *voxels* nobres, saudáveis e de tumor, respectivamente.

ε_v^- : deficit de dose no *voxel* de tumor.

θ_v^- e δ_v^- : desvio negativo de dose entre a dose absorvida no *voxel* nobre e saudável e seus respectivos limites.

4.4.2 O problema da distribuição de dose

Obal et al. (2013) propuseram um modelo que determina a distribuição ótima de dose para um estabelecido conjunto de feixes, considerando múltiplos objetivos. Neste trabalho, contudo, a aplicação foi realizada para um estudo de caso em um único corte de tomografia computadorizada para a radioterapia conformacional 3D, ou seja, considerando a dose igualitária no feixe e desconsiderando os subfeixes.

Com a nova interpretação da absorção de dose nos *voxels*, baseado no modelo proposto em Obal et al. (2013), apresenta-se a seguir a formulação matemática do modelo que determina a distribuição de dose nos feixes (e subfeixes).

O problema é tratado como tendo múltiplos objetivos, com a presença dos quatro objetivos:

1. minimizar o indesejável desvio positivo de dose nos *voxels* nobres ($\theta_v^+, v \in V_{or}$);
2. minimizar o indesejável desvio positivo de dose nos *voxels* saudáveis ($\delta_v^+, v \in V_s$);
3. minimizar o indesejável desvio positivo de dose nos *voxels* de tumor ($\epsilon_v^+, v \in V_t$);
4. minimizar o indesejável desvio negativo de dose nos *voxels* de tumor ($\epsilon_v^-, v \in V_t$).

Funções objetivo:

$$\left\{ \begin{array}{l} \min f_1 = \sum_{v \in V_{or}} (\theta_v^+) \end{array} \right. \quad (4.5)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \min f_2 = \sum_{v \in V_s} (\delta_v^+) \end{array} \right. \quad (4.6)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \min f_3 = \sum_{v \in V_t} (\epsilon_v^+) \end{array} \right. \quad (4.7)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \min f_4 = \sum_{v \in V_t} (\epsilon_v^-) \end{array} \right. \quad (4.8)$$

sujeito a

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{b \in X} \sum_{q \in Q_b} (a_{qbv} \cdot x_{bq}) = s_{or} + \theta_v^+ - \theta_v^-, \forall v \in V_{or} \end{array} \right. \quad (4.9)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{b \in X} \sum_{q \in Q_b} (a_{qbv} \cdot x_{bq}) = s_s + \delta_v^+ - \delta_v^-, \forall v \in V_s \end{array} \right. \quad (4.10)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{b \in X} \sum_{q \in Q_b} (a_{qbv} \cdot x_{bq}) = D + \epsilon_v^+ - \epsilon_v^-, \forall v \in V_t \end{array} \right. \quad (4.11)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} x_{bq}, \theta_v^+, \theta_v^-, \delta_v^+, \delta_v^-, \epsilon_v^+, \epsilon_v^- \geq 0 \end{array} \right. \quad (4.12)$$

Este modelo tem $2.\rho + S.m.n$ variáveis e ρ restrições. ρ indica o número de *voxels*, logo $2.\rho$ representa as variáveis de desvio de dose (positivo e negativo) para cada *voxel*. $m.n$ representa o número de subfeixes em cada feixe e S o número de feixes, logo $S.m.n$ indica o número de variáveis de emissão de dose. Cada restrição refere-se a um *voxel*, logo justificam-se as ρ restrições.

O objetivo do modelo é determinar a melhor distribuição de dose para os feixes previamente definidos, de modo que a dose absorvida nos *voxels* de tumor é próxima à prescrita D , representada pelos objetivos (4.7) e (4.8). Adicionalmente, o modelo também minimiza a quantidade de dose absorvida pelos *voxels* nobres e saudáveis, dados pelos objetivos (4.5) e (4.6).

As restrições (4.9) e (4.10) garantem que a dose absorvida nos *voxels* nobres e saudáveis sejam iguais ao limite superior de dose permitida para cada respectivo tipo de estrutura, considerando os desvios positivos e negativos de dose. A restrição (4.11) garante que a dose recomendada ao tumor, considerando desvios de dose, é a mesma absorvida pelos *voxels* de tumor.

O problema é modelado utilizando *Goal Programming* (GP) devido a inerente natureza dos objetivos. Isto porque a natureza pragmática do modelo por metas permite que soluções sejam encontradas para modelos multiobjetivos complexos, como o formulado neste trabalho, sem impor um excessivo peso computacional nos múltiplos objetivos (Jones & Tamiz, 2010; Deb, 2009).

O modelo A proposto a seguir é formulado como um modelo GP ponderado, em que os pesos α, β, γ_1 e γ_2 foram introduzidos para representar a importância das funções f_1, f_2, f_3 e f_4 , respectivamente. Em outras palavras, γ_1 e γ_2 são pesos relacionados ao tumor, enquanto α e β às estruturas nobres e saudáveis.

Modelo A:

$$\min \quad g = \left(\alpha f_1 + \beta f_2 + \gamma_1 f_3 + \gamma_2 f_4 \right) \quad (4.13)$$

sujeito a

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{b \in X} \sum_{q \in Q_b} (a_{qbv} \cdot x_{bq}) = s_{or} + \theta_v^+ - \theta_v^-, \forall v \in V_{or} \quad (4.14) \\ \sum_{b \in X} \sum_{q \in Q_b} (a_{qbv} \cdot x_{bq}) = s_s + \delta_v^+ - \delta_v^-, \forall v \in V_s \quad (4.15) \\ \sum_{b \in X} \sum_{q \in Q_b} (a_{qbv} \cdot x_{bq}) = D + \epsilon_v^+ - \epsilon_v^-, \forall v \in V_t \quad (4.16) \\ x_{bq}, \theta_v^+, \theta_v^-, \delta_v^+, \delta_v^-, \epsilon_v^+, \epsilon_v^- \geq 0 \quad (4.17) \end{array} \right.$$

Neste modelo não se fez necessário o processo de normalização, já que as variáveis tem a mesma unidade de medida (Gy). A variação do modelo (4.5)-(4.12) para o modelo GP ponderado foi escolhido devido sua simplicidade computacional, em termos de não haver necessidade de adicionar variáveis ou restrições a ele. A formulação matemática do modelo A é apresentada a seguir.

O modelo A pode ser estendido considerando a escolha dos feixes dado um conjunto de feixes disponíveis, gerando um novo modelo que encontra-se na seção 4.4.3.

4.4.3 O problema combinado da escolha de feixes e distribuição de dose

O modelo B proposto, objetivo deste trabalho, irá determinar a configuração ótima dos feixes, quando o número máximo de feixes a serem escolhidos (η) é dado, assim como a distribuição de dose para estes feixes. Portanto, enquanto o modelo A resolve apenas o problema da distribuição de dose para feixes previamente determinados (logo o modelo não abrange o problema do posicionamento dos feixes), o modelo B seleciona η feixes, dentre os R disponíveis, e determina sua distribuição de dose.

Modelo B:

$$\min \quad g = \left(\alpha f_1 + \beta f_2 + \gamma_1 f_3 + \gamma_2 f_4 \right) \quad (4.18)$$

sujeito a

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{b \in X} \sum_{q \in Q_b} (a_{qbv} \cdot x_{bq}) = s_{or} + \theta_v^+ - \theta_v^-, \forall v \in V_{or} \quad (4.19) \\ \sum_{b \in X} \sum_{q \in Q_b} (a_{qbv} \cdot x_{bq}) = s_s + \delta_v^+ - \delta_v^-, \forall v \in V_s \quad (4.20) \\ \sum_{b \in X} \sum_{q \in Q_b} (a_{qbv} \cdot x_{bq}) = D + \epsilon_v^+ - \epsilon_v^-, \forall v \in V_t \quad (4.21) \\ \sum_{b \in B} z_b \leq \eta \quad (4.22) \\ x_{bq} \leq M \cdot z_b, \forall b \in B, q \in Q_b \quad (4.23) \\ x_{bq}, \theta_v^+, \theta_v^-, \delta_v^+, \delta_v^-, \epsilon_v^+, \epsilon_v^- \geq 0 \quad (4.24) \\ z_b \in \{0, 1\} \text{ e } M \text{ um arbitrário real grande} \end{array} \right.$$

A função objetivo (4.18), assim como as restrições (4.19), (4.20) e (4.21) são iguais às apresentadas no modelo A. A restrição (4.22) garante que até η feixes serão selecionados, e a restrição (4.23) que a dose é requerida apenas com os feixes selecionados.

O modelo B é um modelo GP inteiro misto, e tem $(2 \cdot \rho + S \cdot (m \cdot n + 1))$ variáveis e $(\rho + R + 1)$ restrições, que resulta num problema de larga escala. Em casos reais, por exemplo, o número de variáveis e restrições pode passar de 15 e 7 bilhões, respectivamente. Neste caso,

poderia ser resolvido num supercomputador, mas como o objetivo da pesquisa é estar próxima à prática clínica, isto não seria viável.

O capítulo 5 apresentará as novas metodologias de solução para o modelo B, haja vista sua importância e complexidade, que consistem na proposta de três diferentes matheurísticas para solucionar o problema no planejamento de radioterapia.

4.5 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO

Este capítulo apresentou a modelagem matemática para resolver os problemas da escolha de feixes e distribuição de dose no planejamento da radioterapia.

Inicialmente algumas considerações relativas à atenuação de radiação foram brevemente descritas, assim como a quantificação desta absorção utilizada nesta pesquisa.

Dois modelos foram apresentados: o modelo A, adaptado de Obal et al. (2013), que resolve o problema da distribuição de dose, e o novo modelo B, que faz parte do objetivo desta pesquisa, o qual é mais abrangente pois resolve concomitantemente os problemas da escolha de feixes e distribuição de dose. Como o modelo B tem variáveis reais e inteiras e em configurações reais pode chegar aos bilhões de variáveis e restrições, metodologias alternativas aos métodos exatos de solução são propostos, com intenção de apresentarem resposta de qualidade e utilizarem pouco tempo de solução. As metodologias de solução são apresentadas no capítulo 5.

5 METODOLOGIAS DE SOLUÇÃO

Neste capítulo as matheurísticas propostas para solucionar os problemas da direção de feixes e distribuição de dose são apresentadas. Os métodos resolvem os problemas da escolha de feixes e distribuição de dose, considerando um conjunto pré estabelecido de feixes candidatos.

Inicialmente, a definição de matheurística, assim como uma breve revisão de literatura é apresentada na seção 5.1. A seção 5.2 contém a descrição das três metaheurísticas utilizadas nas matheurísticas: Algoritmo Genético (do inglês, *Genetic Algorithm* (GA)), Busca Tabu (do inglês, *Tabu Search* (TS)) e Busca em Vizinhança Variável (do inglês, *Variable Neighbourhood Search* (VNS)).

Na seção 5.3 são apresentadas as matheurísticas propostas, denominadas *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*.

5.1 DEFINIÇÃO DE MATHEURÍSTICA

Matheurísticas são heurísticas híbridas que utilizam metaheurísticas e técnicas de programação matemática. Uma característica essencial é a exploração de uma parte dos algoritmos do modelo matemático do problema de interesse (Boschetti et al. (2009)).

Originalmente, metaheurísticas como busca tabu, *simulated annealing*, algoritmo guloso, busca em vizinhança variável, algoritmos genéticos e colônia de formigas, foram propostos quando os algoritmos de programação inteira mista (MIP) ou métodos de programação de restrições não eram tão eficientes ou não constituíam uma alternativa factível para resolver problemas em instâncias reais, ou subproblemas significativos deles. Entretanto, a pesquisa em programação matemática e, particularmente, em otimização discreta, tem levado ao estado da arte onde MIP *solvers* ou códigos customizados MIP podem ser efetivos.

Por isso é crescente a aproximação das escolas de otimização em programação matemática e metaheurísticas. Pesquisadores no campo das metaheurísticas tem sido atraídos para o estudo matemático e base teórica do campo da programação matemática, com a existência de *solvers* cada vez mais poderosos e a habilidade da programação matemática de resolver grande número de problemas bem definidos otimamente. Por outro lado, o campo da programação matemática tem tentado integrar ideias do campo das metaheurísticas na busca de apresentar algoritmos mais eficientes e a usabilidade de metaheurísticas em problemas de otimização da vida real. Além disso, atualmente o foco está em resolver o problema em mãos da melhor maneira possível, ao invés de promover certa metaheurística, o que também tem levado ao enorme e frutífero cruzamento de diferentes áreas de otimização.

Neste cenário, o primeiro congresso internacional em Matheurísticas ocorreu na

Itália em 2006 (Maniezzo et al. (2006)), e o primeiro livro especificamente dedicado para metaheurísticas híbridas foi publicada em 2008 (Blum et al. (2008)). Desde este período, algumas abordagens utilizando programação matemática combinada à metaheurísticas tem aparecido regularmente na literatura. Esta combinação pode ir em duas direções, seja usando programação matemática inserida em metaheurísticas, ou usando metaheurísticas para melhorar conhecidas técnicas de programação matemática. A proposta desta pesquisa se baseia na primeira direção, inserindo programação matemática em metaheurísticas.

Três metaheurísticas são propostas (descritas em 5.3), as quais utilizam, respectivamente, as metaheurísticas: algoritmo genético, busca tabu e busca em vizinhança variável, as quais são brevemente descritas em 5.2.

5.2 DESCRIÇÃO DAS METAHEURÍSTICAS UTILIZADAS

A utilização de métodos heurísticos são de grande valia em problemas de grande porte, que é o caso da aplicação ao problema real no planejamento de radioterapia. Embora não haja garantia da obtenção da solução ótima, pode-se obter soluções boas utilizando pouco tempo computacional.

Optou-se pelo uso de três metaheurísticas, as quais compõem as três respectivas metaheurísticas, com intuito de avaliar o comportamento de cada uma delas em sua aplicação no problema.

5.2.1 Algoritmo Genético

Algoritmo Genético é um método generalizado de busca e otimização que simula os processos naturais de evolução, aplicando a ideia darwiniana de seleção. A proposta da técnica de Algoritmo Genético ocorreu em meados da década de 70, por John H. Holland. Deste estudo surgiu a publicação "Adaptation in Natural and Artificial Systems"(Holland (1975)).

O conceito básico de evolução genética biológica, baseia-se na premissa de que quanto melhor um indivíduo se adaptar ao seu meio ambiente, maior será sua chance de sobreviver e gerar descendentes. Segundo o neo-darwinismo, os preceitos básicos do processo de evolução das espécies são:

- indivíduos de mesma ou diferentes espécies disputam continuamente por limitados recursos presentes no meio ambiente;
- dentre os vários concorrentes presentes em um determinado meio, alguns, por conta de suas características específicas, possuem uma melhor chance (maior probabilidade) de sobrevivência. Tais indivíduos são ditos mais adaptados ao ambiente;

- indivíduos mais adaptados possuem uma maior probabilidade de sobrevivência, e consequente reprodução;
- visto que no processo de reprodução um grande número de características do(s) pai(s) são repassadas ao(s) filho(s), indivíduos que se reproduzem mais tendem a propagar mais significativamente suas características nas gerações subsequentes;
- logo, ao longo do processo de evolução, características mais desejáveis tendem a se propagar na espécie, aumentando assim o grau de adaptação desta como um todo;
- o processo de reprodução não ocorre sem falha - durante a replicação e transmissão dos genes aos novos indivíduos criados, o fenômeno conhecido como mutação pode ocorrer. Este fenômeno é geralmente prejudicial ao indivíduo, mas em alguns casos pode incorporar a ele uma característica desejável não contida no conjunto de genes dos seus pais. Desta forma a natureza adquire a capacidade de explorar um número maior de combinações e possibilidades.

O Algoritmo Genético, baseado neste conceito, inicialmente gera uma população formada por um conjunto aleatório de indivíduos (cromossomos) que podem ser vistos como possíveis soluções do problema. Durante o processo evolutivo, esta população é avaliada: para cada indivíduo é dada uma nota, ou índice (*fitness*), refletindo sua habilidade de adaptação a determinado ambiente. Uma porcentagem dos mais adaptados (melhores soluções) são mantidos, enquanto os outros são descartados. Os membros mantidos pela seleção podem sofrer modificações em suas características fundamentais através de mutações e cruzamento (*crossover*) ou recombinação genética gerando descendentes para a próxima geração. Este processo, chamado de reprodução, é repetido até que a condição de parada seja satisfeita.

Uma vez que o problema é codificado na representação de cromossomo (ou indivíduo) e a forma de avaliação deste é escolhida, a evolução da população pode ocorrer seguindo os passos elencados a seguir (Figura 15), (Burke & Kendall (2005)).

- i) inicialização: a população inicial é gerada, geralmente randomicamente;
- ii) avaliação: avalia-se a aptidão das soluções (indivíduos da população) - é feita uma análise para que se estabeleça quão bem elas respondem ao problema proposto;
- iii) seleção: indivíduos são selecionados para a reprodução. A probabilidade de uma dada solução i ser selecionada é proporcional à sua aptidão;
- iv) cruzamento: características das soluções escolhidas são recombinadas, gerando novos indivíduos;
- v) mutação: características dos indivíduos resultantes do processo de reprodução são alteradas, acrescentando assim variedade à população;

- vi) avaliação: os indivíduos criados (filhos) são avaliados;
- vii) atualização: os melhores indivíduos dentre os já existentes (pais) e os criados nesta geração (filhos) são inseridos na nova população;
- viii) finalização: verifica se o critério de parada foi atingido, retornando para a etapa de seleção em caso negativo e encerrando a execução em caso positivo.

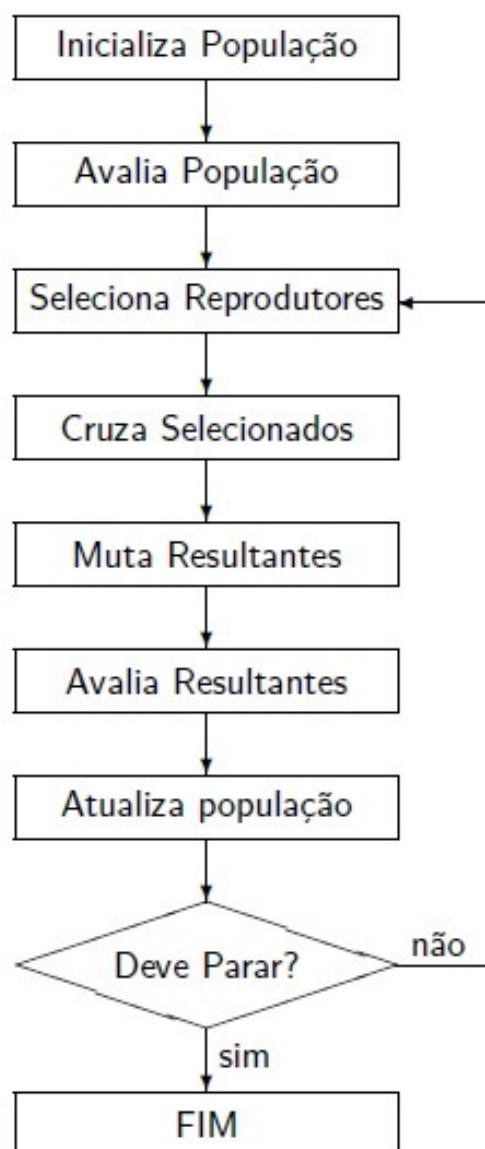


Figura 15 – Estrutura do funcionamento de um AG tradicional

Encontra-se na literatura algumas variações do GA apresentado, assim como há diversas maneiras de proceder as etapas de seleção, cruzamento, mutação e atualização da população. Para uma descrição mais detalhada, ver Burke & Kendall (2005), Deb (2009) e Talbi (2009). Na seção 5.3.1 aponta-se o procedimento das etapas de evolução utilizada na matheurística *GArad*, a qual utiliza GA.

5.2.2 Busca Tabu

Busca Tabu (TS) é classificada como uma metaheurística baseada em solução única, diferente de GA, que é baseada numa população. Este tipo de metodologia pode ser considerada uma caminhada através de vizinhanças ou trajetórias de busca no espaço de solução do problema, a partir da solução atual (Talbi (2009)). Esta trajetória ocorre seguindo movimentos iterativos da solução atual para a solução seguinte dentro do espaço de soluções.

TS foi introduzido por Glover (1989), com o diferencial dos algoritmos propostos até então (como Simulated Annealing, por Kirkpatrick et al. (1983)) por ser um algoritmo determinístico. O uso da memória, que preserva as informações relacionadas ao processo de busca, assim como o fato de aceitar soluções piores que a atual, representam características particulares da TS.

A estrutura básica da TS, é apresentada a seguir.

- i) inicialização: a solução inicial é gerada, geralmente randomicamente;
- ii) vizinhança: a vizinhança da solução atual é um conjunto de soluções gerada pela perturbação na solução atual. A esta perturbação, denomina-se movimento.

As soluções vizinhas são avaliadas e, para a próxima iteração, o vizinho que obtiver melhor valor da sua função, é considerada a nova solução atual. Vale ressaltar que esta substituição da solução atual pelo melhor vizinho, ocorre mesmo que o vizinho apresente solução pior que a atual. Esta é uma característica importante na TS, e é realizada para evitar ótimos locais e permitir a exploração de outras regiões no espaço de busca.

Em seguida, a nova vizinhança é construída, e assim sucessivamente, até que o critério de parada seja satisfeito.

- iii) lista tabu: para evitar ciclos, ou seja, que vizinhos que foram anteriormente visitados sejam novamente selecionados, uma lista com os movimentos realizados é criada, a qual é denominada lista tabu. Esta lista memoriza a recente trajetória de busca, e é atualizada a cada iteração.

O tamanho da lista tabu usualmente contém um número constante de movimentos, logo cada movimento pertence à lista durante certo período, ou número de iterações, chamado tempo tabu.

Na construção da vizinhança, cada movimento deve ser consultado se pertence ou não à lista tabu. O movimento é aceito se não for tabu, ou se satisfizer o critério de aspiração. Este critério é determinado para permitir que uma solução muito superior às demais seja aceita, mesmo que o movimento seja tabu.

O algoritmo termina quando satisfaz o critério de parada, que pode ser número de iterações, tempo computacional, entre outros.

Outras etapas denominadas diversificação e intensificação, podem ser incorporadas ao algoritmo na busca de soluções. Estas etapas não serão utilizadas em *TSrad*, a matheurística proposta neste trabalho e descrita na seção 5.3.2, logo, para maiores detalhes, ver Talbi (2009).

5.2.3 Busca em Vizinhança Variável

VNS foi inicialmente introduzido por Brimberg & Mladenovic (1996), para resolver problemas contínuos de alocação. Assim como TS, VNS é uma metaheurística baseada em solução única. A ideia básica do método, consiste na mudança sistemática da vizinhança, combinada com uma busca local. VNS explora tanto randomicamente quanto sistematicamente um conjunto de vizinhanças para obter diferentes ótimos locais e escapar deles.

VNS é um algoritmo estocástico em que um conjunto de vizinhança $N_k(k = 1, \dots, n)$ é definido em cada iteração. Então, a cada iteração, o algoritmo é composto de três etapas: perturbação, busca local e movimento. A cada iteração, uma solução inicial é perturbada na vizinhança corrente N_k . Por exemplo, para um problema de minimização, seja a solução y' gerada randomicamente na vizinhança $N_k(y)$. A busca local é aplicada à solução y' , gerando a solução y'' . A solução corrente y é substituída pelo novo ótimo local y'' se, e somente se, uma melhor solução foi encontrada (isto é, $f(y'') < f(y)$). O mesmo procedimento se repete a partir de y'' . Se nenhuma solução melhor for encontrada, (isto é, $f(y'') \geq f(y)$), o algoritmo move para a próxima vizinhança N_{k+1} , gera randomicamente uma solução na vizinhança e busca melhorá-la (Hansen et al. (2008)).

A etapa de busca local consiste em, a partir de uma solução, encontrar uma direção descendente a ela, dentro da vizinhança, e mover para o mínimo dentro da vizinhança, e pode ser realizada de duas formas. A primeira é denominada "melhor melhoria", do inglês, *best improvement*, a qual explora completamente a vizinhança da solução, e obtém a melhor solução nela. Como isso pode ser demorado, outra opção é pela "primeira melhoria", do inglês, *first improvement*, que para a etapa assim que encontra uma solução melhor que a atual dentro da vizinhança.

Muitas variações de VNS podem ser encontrados na literatura. Uma boa revisão deles encontra-se em Hansen et al. (2008). As escolhas feitas nesta pesquisa estão detalhadas na seção 5.3.3, onde há descrição na matheurística *VNSrad*, a qual utiliza VNS.

5.3 MATHEURÍSTICAS PROPOSTAS

Conforme definido em 5.1, uma matheurística é um método híbrido que combina uma metaheurística com método exato. Para as três matheurísticas propostas, que estão descritas a seguir, as metaheurísticas utilizadas foram descritas na seção 5.2, e o método exato utilizado em todas elas é o Simplex.

Basicamente, as metaheurísticas são aplicadas para determinar a posição dos feixes. Em outras palavras, as metaheurísticas selecionam η feixes dentre os R feixes disponíveis. Intrínseco à matheurística, o método exato é utilizado para resolver o modelo A, que abrange o problema da distribuição de dose para os η feixes selecionados pelas metaheurísticas.

As subseções seguintes descrevem em detalhe cada uma das matheurísticas.

5.3.1 Matheurística *GArad*

A matheurística *GArad* é um método híbrido que combina GA e Simplex. O procedimento de *GArad* é apresentado no Algoritmo 1. A estrutura da solução é tratada como uma matriz $1 \times R$, como mostra a Figura 16. Cada coluna (gene) assume um valor binário, em que 1 e 0 representam quando um feixe é selecionado ou não, respectivamente. O número de feixes selecionados deve ser igual a η , dentre os R disponíveis.

A Figura 16 ilustra a estrutura de uma solução com oito feixes disponíveis em que o primeiro, terceiro, sexto, sétimo e oitavo feixes são selecionados para compor um plano de tratamento.

1	0	1	0	0	1	1	1
---	---	---	---	---	---	---	---

Figura 16 – Exemplo da estrutura da solução

No GA proposto, um número específico (N) de soluções (indivíduos) é gerado como solução inicial. Todos os indivíduos são factíveis e representam o conjunto de feixes selecionados para serem utilizados no plano de tratamento.

Em seguida, a qualidade da solução inicial é melhorada utilizando operadores genéticos propostos por Burke & Kendall (2005).

Para avaliação de um indivíduo, ou seja, de um conjunto selecionado de feixes, a distribuição de dose para estes respectivos feixes é determinado, compondo o fitness do indivíduo. A distribuição de dose é determinada pela solução do modelo A, que é resolvido por Simplex.

Algoritmo 1: *GArad*

- 1: **função** *GArad*($cr, mr, R, \eta, N, tmax$)
 - 2: Criar a população inicial (P_0) pela geração randomica de N indivíduos. Cada indivíduo é uma matriz binária com R colunas (genes), em que η alelos assumem o valor 1, e $R - \eta$ o valor 0 (similar à Figura 16).
 - 3: $P = P_0$
 - 4: Avaliar cada indivíduo da população P_0 pelo cálculo de seu respectivo *fitness* (F_{ind}), com $ind \in P$. O *fitness* é o valor da função objetivo do modelo A (equação 9, página 34), ou seja, do problema da distribuição de dose, resolvido por método exato.
 - 5: Aplicar os operadores genéticos na população P no intuito de gerar melhores soluções. As etapas básicas deste processo são as seguintes:
 Repita os passos (a)-(f) até que o tempo computacional t_{max} tenha sido atingido.
 - a) Seleção: selecionar cr indivíduos da população P para participarem da reprodução usando o procedimento da roleta.
 - b) Cruzamento: formar pares aleatoriamente, a partir dos indivíduos selecionados em (a), e gerar filhos usando o cruzamento em um ponto. Neste tipo de cruzamento, um ponto em cada pai é escolhido aleatoriamente e os pais são segmentados neste ponto. Dois filhos são gerados pela troca dos alelos de cada segmento dos pais. Seja P_0 a subpopulação de filhos.
 - c) Mutação: mutar mr dos filhos em P_0 , pela mudança do valor do alelo (de 0 para 1 ou de 1 para 0), de um número aleatório de genes. Seja P_{ofm} a subpopulação de filhos que sofreram mutação.
 - d) Avaliação: calcular o *fitness* dos indivíduos em P_{of} e P_{ofm} , como no passo 4.
 - e) Criar a nova população P_N , que consiste nos N melhores indivíduos de $P \cup P_{of} \cup P_{ofm}$, baseado no valor do *fitness*.
 - f) $P = P_N$
 - 6: **saída** selecione a melhor solução da última geração, a qual indica os feixes escolhidos e distribuição de dose.
 - 7: **fim função**
-

5.3.2 Matheurística *TSrad*

A matheurística proposta *TSrad* é um método híbrido que utiliza Busca Tabu (BT) e o método exato Simplex. A proposta desta metodologia se faz devido a avaliação de uma metodologia de solução única (TS) em comparação à populacional (GA).

A solução y é um conjunto de η feixes que serão utilizados no tratamento. Por exemplo, para o caso de oito feixes disponíveis ($R = 8$) e o número máximo de feixes a serem selecionados ser igual a quatro ($\eta = 4$), um exemplo de solução é: $y = \{2, 4, 6, 8\}$, ou seja, os feixes: 2, 4, 6 e 8 são selecionados, enquanto os feixes: 1, 3, 5 e 7 não.

O procedimento de *TSrad* é apresentado no Algoritmo 2.

Algoritmo 2: *TSrad*

- 1: **função** *TSrad* (B, η, ns, tt, t_{max})
 - 2: Gerar randomicamente a solução inicial y .
 - 3: Avaliar y , resolvendo o problema da distribuição de dose pelo modelo A por método exato, com $g(y)$ o valor da função objetivo.
 - 4: Considerar: $y' = y^* = y$, $g(y') = g(y^*) = g(y)$, com y^* a melhor solução encontrada.
 - 5: $lista_{tabu} = \emptyset$ e $N(y) = \emptyset$
 - 6: Repita os passos a seguir (a)-(f) até que o tempo computacional t_{max} tenha sido atingido.
 - (a) Construir a vizinhança de y , $N(y)$, a qual contem ns soluções. Cada solução vizinha y_k^N , $k = 1, \dots, ns$, é gerada pelos seguintes passos: (i) remova o feixe randomicamente escolhido i de y ($i \in y$); (ii) insira o randomicamente escolhido feixe j em y ($j \in B$ e $j \notin y$).
 - (b) Avalie as soluções em $N(y)$, resolvendo o modelo A usando método Simplex.
 - (c) Selecione a melhor solução $y' \in N$ e candidato ao movimento.
 - (d) Se $g(y') < g(y^*)$ então $y^* = y'$ e $g(y^*) = g(y')$;
 - (e) Enquanto o candidato ao movimento for tabu e o critério de aspiração não for satisfeito (i.e. $g(y') > g(y^*)$), selecione a próxima melhor solução y' de $N(y)$ e o candidato a movimento.
 - (f) Se o candidato a movimento não for tabu ou o candidato a movimento é tabu, mas satisfaz o critério de aspiração, então insira o movimento (feixe i e j) na lista tabu e defina $y = y'$ e $g(y) = g(y')$.
 - 7: **saída** y^* , que é a melhor solução encontrada, para a qual o problema da distribuição de dose e escolha de feixes foi resolvido.
 - 8: **fim função**
-

Assim como em *GArad*, cada solução (ou conjunto selecionado de feixes) é avaliado pelo modelo A, resolvido por Simplex, o qual determina a distribuição de dose para os respectivos feixes.

5.3.3 Matheurística *VNSrad*

VNSrad é uma combinação de VNS e Simplex. VNS é utilizado pois é executado relativamente rápido e pode ser utilizado em muitos problemas combinatoriais (Hansen et al., 2008), o que é o caso do problema da escolha dos feixes em radioterapia.

A implementação de VNS é relativamente mais simples, quando comparado à GA ou TS.

O VNS utilizado nesta pesquisa é baseado em Hansen et al. (2008), e apresentado no Algoritmo 3. No VNS proposto, o processo perturbação é realizado para trocar um feixe randomicamente escolhido (na solução atual) por outro feixe que não pertença à solução atual, também randomicamente escolhido. O Algoritmo 4 apresenta o procedimento da busca local.

Algoritmo 3: VNSrad

- 1: **função** VNSRAD ($B, \eta, k_{max}, t_{max}$)
 - 2: Gerar randomicamente uma solução inicial y .
 - 3: Avaliar y resolvendo o modelo A, relativo ao problema da distribuição de dose, por método exato. Seja $g(y)$ o respectivo valor ótimo da função objetivo.
 - 4: Seja $y' = y$, $g(y') = g(y)$ e $k_{max} = 1$. Repita os seguintes passos:
 - (a) Perturbação: repita o seguinte passo k vezes: remova randomicamente um feixe de y' , por exemplo, i , e substitua-o por outro feixe também randomicamente escolhido, por exemplo, j , em que $j \notin y'$, $j \in B$.
 - (b) Busca local: aplique a heurística $BuscaLocal(y', y'', B)$, apresentado no Algoritmo 4. Seja y'' a nova solução, com $g(y'')$ seu respectivo valor objetivo.
 - (c) Mover ou não
 - Se $g(y'') < g(y)$ então $y = y''$, $g(y) = g(y'')$ e $k = 1$.
 - Se não $y' = y$ e $k = k + 1$
 - 5: **saída** y , a melhor solução encontrada para o problema da distribuição de dose, com respectivo valor ótimo $g(y)$.
 - 6: **fim função**
-

Algoritmo 4: Busca Local

- 1: **função** BUSCALocal(y', y'', B)
 - 2: Seja $y'' = y'$ e $g(y'') = g(y')$
 - 3: Para cada feixe i em y' ($i \in y'$) faça os seguintes passos:
 - Para cada feixe j não pertencente a y' ($j \notin y'$), faça os passos (a)-(c)
 - (a) Na solução y'' , troque o feixe i pelo feixe j .
 - (b) Avalie y'' resolvendo o modelo A usando o método Simplex.
 - (c) Se $g(y'') < g(y')$, $y' = y''$ e $g(y') = g(y'')$. Volte ao passo 2.
 - Se não $y'' = y'$ e $g(y'') = g(y')$
 - fim para
 - fim para
 - 4: **saída** y' , a melhor solução encontrada, com $g(y')$ seu respectivo valor ótimo.
 - 5: **fim função**
-

5.4 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO

Neste capítulo foram apresentadas as novas metodologias propostas para resolver o modelo binário misto B que determina a escolha dos feixes e a distribuição de dose no planejamento de radioterapia.

Estas metodologias são denominadas matheurísticas, pois são metodologias híbridas que utilizam um método exato e uma metaheurística. Três matheurísticas foram propostas: *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*, nas quais o método exato é o Simplex e as metaheurísticas são, respectivamente: Algoritmo Genético (GA), Busca Tabu (TS) e Busca em Vizinhança Variável (VNS).

Foram propostas três diferentes matheurísticas pois cada uma delas possui uma característica diferenciada e para avaliar o comportamento das soluções do modelo quando aplicadas ao estudo de caso.

Os experimentos computacionais realizados para um estudo de caso em duas instâncias: um corte de CT e um conjunto de cortes, encontram-se no capítulo 6.

6 EXPERIMENTOS COMPUTACIONAIS

Os dados utilizados para examinar a performance das metodologias propostas foram de um caso de câncer na região da próstata. Este caso foi selecionado pois, em geral, é um dos mais comuns (INCA, 2015). Os dados foram obtidos no Hospital Erasto Gaertner (Curitiba/Paraná), com projeto aprovado pelo comitê de ética na pesquisa.

Os dados são compostos por duas instâncias. A primeira consiste em um corte de CT (Figura 17), e a segunda, de um conjunto de cortes de CT (caso 3D).

A segunda instância configura-se num caso real no planejamento de radioterapia e é um problema de larga escala para o proposto modelo B. Logo, especialmente para esta instância, as matheurísticas propostas são metodologias eficazes na busca de solução dos problemas da escolha de feixes e distribuição de dose em radioterapia. Além disso, como nesta instância o modelo B não é possível de ser resolvido por método exato, não se conhece o valor ótimo para os problemas. Por isso, a instância 1 é proposta para avaliar a qualidade das soluções das matheurísticas, pois nesta é possível determinar o valor ótimo dos problemas através de metodologia exata e usá-lo como parâmetro de avaliação. Assim, pode-se considerar o valor ótimo para avaliar a performance das matheurísticas na instância 1 e, em seguida, estendê-los para a instância 2.

Nos experimentos propostos para ambas as instâncias (um corte de CT e 3D), foram utilizados 72 feixes disponíveis em que o ângulo do feixe corresponde a um plano perpendicular num conjunto de 0 a 355°, com incremento de 5° em sentido anti-horário.



Figura 17 – Exemplo de corte de CT
Fonte: Hospital Erasto Gaertner

No tratamento de câncer de próstata por radioterapia, é muito comum o uso de 4 feixes, por isso, em ambos os experimentos utilizou-se $\eta = 4$. Baseado na prática clínica, os limites de dose para tecidos saudáveis e de tumor foram considerados $s_s = 60$ e $D = 70$ Gy, respectivamente.

Três órgãos foram considerados como de risco na região próxima ao tumor: bexiga, cabeça de fêmur e reto e os limites de dose são: $s_{or}^{*bexiga} = 65$, $s_{or}^{*femur} = 50$ e $s_{or}^{*reto} = 50$ Gy, respectivamente. Além disso, a Tabela 6 apresenta o limite de dose por percentual da região dos órgãos de risco. Por exemplo, para o reto: $V75 < 15\%$, significa que até 15% do reto pode receber mais de 75 Gy.

Tabela 6 – Limites percentuais nos órgãos de risco(QUANTEC)

	Órgão		
	Cabeça de fêmur	Reto	Bexiga
Limites de dose por percentual	$V50 < 5\%$	$V75 < 15\%$	$V80 < 15\%$
		$V70 < 20\%$	$V75 < 25\%$
		$V65 < 25\%$	$V70 < 35\%$
		$V60 < 35\%$	$V65 < 50\%$
		$V50 < 50\%$	

Embora os modelos propostos não considerem a dose por percentual, estes dados podem gerar informações importantes sobre a qualidade das soluções para o tratamento. Os modelos consideram o limitante mais restritivo advindos da Tabela 6: 50 Gy para cabeça de fêmur, 50 Gy para reto e 65 Gy para bexiga. Com a análise por percentual é possível avaliar se as soluções são boas tanto em relação à função objetivo, quanto em dose por percentual. Além disso, para a estrutura do tumor, a dose por percentual e média de dose por *voxel* mostra a qualidade de cobertura do tumor, o que é desejável que seja próxima à prescrita para todos os *voxels*.

A abordagem das matheurísticas propostas na seção 6.3 são codificadas em MATLAB com o uso da versão 12.6 Library do software IBM ILOG CPLEX para resolução. Os testes foram executados num computador Intel Core i7, com processador 3.40GHz e 8.00 GB de RAM.

Nas seções a seguir, os resultados computacionais dos métodos são apresentados. Primeiramente, os resultados para a instância 1 (usando um corte de CT) são apresentados, seguidos da instância 2 (caso 3D).

6.1 RESULTADOS COMPUTACIONAIS PARA UM CORTE DE CT

6.1.1 MÉTODO EXATO

O problema da escolha dos feixes e distribuição de dose estão representados pelo modelo B. Este modelo foi resolvido pelo método Branch and Bound no software CPLEX. Os pesos das funções objetivo são: 0,4 para γ_1 e γ_2 e 0,1 para α e β . Estes valores foram escolhidos baseados nos experimentos conduzidos em Gevert et al. (2013), que mostraram que este conjunto de pesos apresenta melhores resultados para o estudo de caso.

Para a instância 1, que considera um corte de CT, o modelo B tem 4.273 restrições e 9.194 variáveis, devido os 4.201 pixels e 10 subfeixes em cada um dos 72 feixes. A Tabela 7 apresenta o valor ótimo das funções objetivo (g), do modelo B, ou seja, a soma ponderada dos desvios de dose e o tempo computacional requerido para resolver o problema utilizando método exato. Esta tabela também revela o conjunto ótimo de feixes selecionados.

Tabela 7 – Resultados do método exato para a Instância 1

g (Gy)	Tempo computacional	Feixes selecionados
115,0239	1.512s=25,2min	$5^\circ, 30^\circ, 170^\circ, 270^\circ$

A Tabela 7 mostra que CPLEX pode resolver o problema num tempo computacional razoável para este tipo de problema. A performance do método exato dependente da estrutura do paciente, porém maiores mudanças em ordem de magnitude em tempo computacional não são desejáveis. A solução ótima encontrada aqui é parâmetro usado para avaliar a qualidade das soluções obtidas para a instância 1 pelas matheurísticas propostas para tratar dos problemas da escolha dos feixes e distribuição de dose no planejamento de radioterapia.

Os resultados da solução ótima mostram uma boa cobertura da estrutura de tumor, com os seguintes percentuais de cobertura: 32,14% do tumor recebe mais do que a dose prescrita, com a média de excesso de $0,51 \pm 1,07$ Gy por *pixel*; 52,38% dos *pixels* de tumor recebem menos do que a dose prescrita D , com média de falta de $1,15 \pm 1,79$ Gy por *pixel*; e 15,48% dos *pixels* recebem exatamente a dose D . Em geral, os *pixels* de tumor recebem $69,35 \pm 2,36$, sendo a dose prescrita igual a 70 Gy.

A Tabela 8 apresenta a média de dose que atinge cada órgão de risco e os tecidos saudáveis. A terceira e quarta linha desta tabela, repetem os valores limitantes de dose por percentual, baseados nos dados da Tabela 6. Os parâmetros indicam que: não mais de 5% do fêmur podem receber mais de 50 Gy; não mais de 15% da bexiga podem receber mais de 80 Gy; não mais de 25% da bexiga pode receber mais de 75 Gy, e assim sucessivamente. Pode-se perceber que todos os limites percentuais são satisfeitos.

Tabela 8 – Resultados dos órgãos de risco pelo método exato na Instância 1

	Fêmur	Bexiga				Reto				
Dose média (Gy)	29,26 ± 12,47	33,53 ± 11,71				52,18 ± 11,93				
Limite de dose (Gy)	50	80	75	70	65	75	70	65	60	50
Limite de dose (%)	5	15	25	35	50	15	20	25	35	50
% de pixels que recebem mais do que o limite	4,57	0,00	0,44	2,69	2,69	9,09	18,18	22,73	22,73	50

Apesar dos limites de dose para os órgãos de risco utilizados no modelo serem: 50 Gy para cabeça de fêmur, 65 Gy para bexiga e 50 Gy para reto, devido o modelo propor a flexibilidade das restrições utilizando desvios de dose, foram encontrados *pixels* que recebiam dose acima dos limites estipulados. Entretanto, os resultados apresentados na Tabela 8 mostram que um percentual aceitável dos *pixels* de órgãos de risco são atingidas por doses acima dos limites de restrição. Por exemplo, somente 2,69% da bexiga recebe mais do que 65 Gy, sendo que até 50% da bexiga poderia receber mais de 65 Gy. É evidente que, quanto menos dose os órgãos de risco receberem, mais eles são preservados.

Embora o modelo B não tenha abrangido a dose por percentual, é possível observar que a solução ótima do modelo também representa uma boa solução em termos de cobertura do tumor, respeitando, ao mesmo tempo, os limites de dose dos órgãos de risco, o que pode ser observado na Tabela 8 e Figura 18.

A Figura 18 apresenta o histograma de dose×volume, indicando a deposição de dose por percentual em cada órgão de risco e no tumor. Por exemplo: 100% do tumor recebe 63 Gy e, a partir deste ponto, há um decaimento no percentual de *pixels* de tumor que recebem mais do que esta dose. Os pontos de limite de dose e percentual, apresentados nas terceira e quinta linhas da Tabela 8, podem ser visualizados na Figura 18.

6.1.2 MATHEURÍSTICAS

Os resultados das matheurísticas apresentadas na seção 5.3 usadas na instância 1 (que considera um corte de CT) são apresentadas nas seções a seguir, com análise comparativa na seção 6.1.3.

Para tornar possível a comparação das matheurísticas com o método exato, os pesos das funções objetivos utilizados no modelo A, incluso nas matheurísticas, foram os mesmos do método exato. Em todas as metodologias, o tempo computacional máximo utilizado foi de 60 e 1512 segundos. O primeiro tempo foi escolhido baseado em experimentos preliminares, com o obtiveram-se boas soluções em tempo pequeno, enquanto o segundo baseia-se no tempo computacional do método exato.

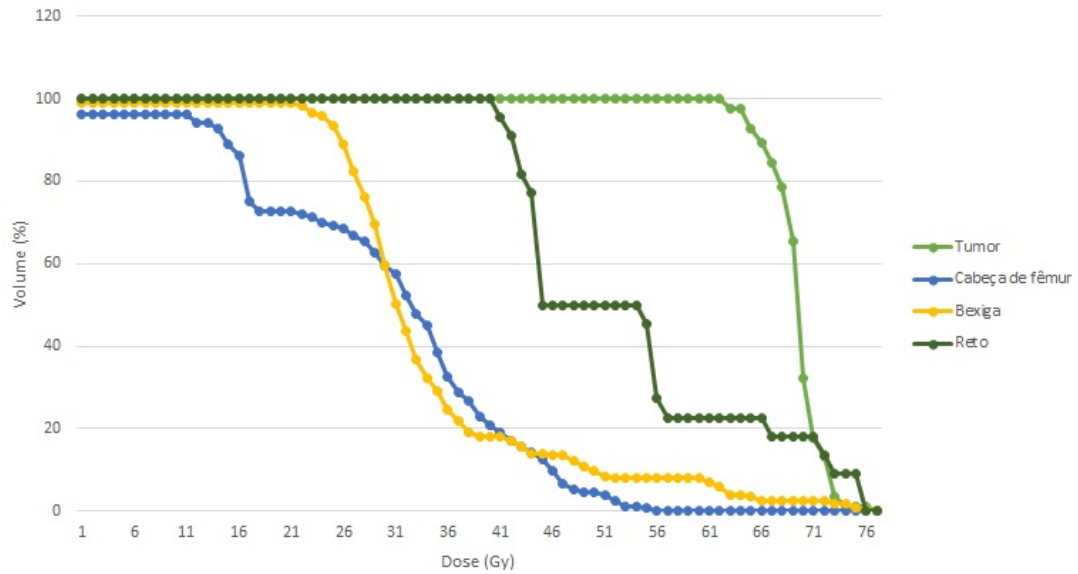


Figura 18 – Histograma dose×volume da solução ótima na Instância 1

6.1.2.1 *GArad*

Nesta seção, os resultados computacionais da matheurística *GArad* na instância 1 são apresentados. Experimentos preliminares conduziram aos valores utilizados nos parâmetros. A taxa de crossover foi 80%, enquanto a taxa de mutação foi 5%. Os tamanhos da população considerados foram: 10, 20 e 30, pois tamanhos maiores não demonstraram melhorias na solução.

A Tabela 9 apresenta o resultado médio e o melhor resultado entre 10 execuções do algoritmo, onde a função objetivo (representada por g) e o percentual de desvio do ótimo são apresentados. Em destaque, encontra-se a melhor solução para cada tempo computacional.

Tabela 9 – Resultados de *GArad* na Instância 1

Experimento	Tempo computacional (s)	Tamanho da população	Resultado médio		Melhor resultado	
			g (Gy)	Desvio da solução ótima (%)	g (Gy)	Desvio da solução ótima (%)
<i>GArad1</i>	60	10	133,20	15,08	126,34	9,83
<i>GArad2</i>		20	124,76	8,56	122,79	6,75
<i>GArad3</i>		30	124,44	8,19	118,97	3,43
<i>GArad4</i>	1512	10	129,42	12,51	122,90	6,85
<i>GArad5</i>		20	124,43	8,17	119,80	4,15
<i>GArad6</i>		30	123,87	7,69	118,43	2,96

Para comparação dos resultados obtidos por *GArad* nas diferentes configurações, gerou-se o perfil de desempenho das metodologias, como proposto por Dolan & More (2002). Nesse trabalho, Dolan & More (2002) propuseram uma metodologia para comparar *solvers* pela análise de perfil de desempenho de cada um, considerando que, se o problema trata de

minimização da função objetivo, quanto menor o valor τ e maior a probabilidade, melhor é o *solver*.

A Figura 19 apresenta o perfil de desempenho das seis configurações para os experimentos apresentados na Tabela 9. Observando a Figura 19, *GArad3* (60 segundos e tamanho de população 30) e *GArad6* (1512 segundos e tamanho de população 30), apresentam os melhores desempenhos.

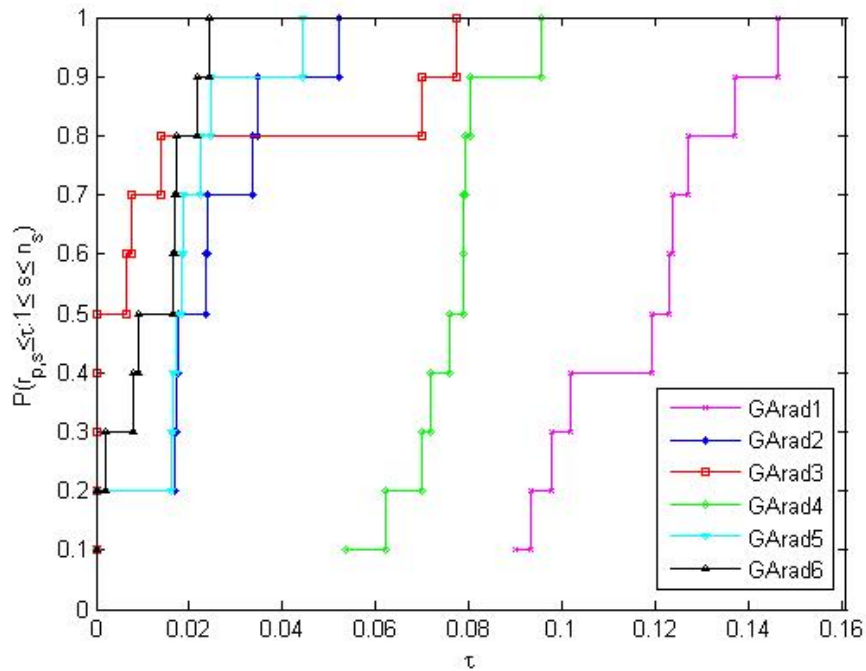


Figura 19 – Perfis das soluções de *GArad* na Instância 1

A Tabela 9 e a Figura 19 mostram que os resultados melhoram com o aumento da população, e não tão expressivamente com o aumento do tempo computacional. Isto leva a observar que talvez *GArad* esteja encontrando rapidamente ótimos locais e não melhora utilizando mais tempo computacional. Quando a população aumenta, *GArad* explora mais soluções e pode encontrar melhores resultados.

A solução ótima não é alcançada por esta metodologia. *GArad* atingiu o melhor resultado (2,96% do ótimo) com tamanho da população 30 e tempo computacional 1512 segundos, obtendo valor da função objetivo $g = 118,43$, que é atingido pelo conjunto de feixes: $\{0^\circ, 75^\circ, 170^\circ, 270^\circ\}$.

Baseado na melhor solução, no tumor os resultados são: 34,14% do tumor recebeu mais de que a dose prescrita D , com média de excesso de $0,34 \pm 0,90$ Gy por *pixel*; 51,19% dos *pixels* receberam menos do que a dose prescrita D , com média de falta de $2,11 \pm 4,65$ Gy por *pixel*, e 14,17% dos *pixels* receberam exatamente a dose D . Em média, os *pixels* de tumor receberam $68,22 \pm 4,89$ Gy, sendo prescrita 70 Gy.

A Tabela 10 apresenta os resultados de dose por percentual nos órgãos de risco. Em todos os casos, o percentual de *pixels* que receberam mais do que o limite de dose obedeceram aos limites percentuais.

Embora a solução ótima não tenha sido encontrada, a melhor solução garantiu boa cobertura no tumor e, ao mesmo tempo, respeitou os limites percentuais de dose nos demais tecidos, conforme evidenciado na Tabela 10 e Figura 20. Baseado no histograma da Figura 20, pode-se perceber que 100% do tumor recebe 51 Gy, 90% recebe 66 Gy e que 65% recebe a dose prescrita 70 Gy.

Tabela 10 – Resultados dos órgãos de risco por *GArad* na Instância 1

	Fêmur	Bexiga				Reto				
Dose média em excesso(Gy)	19,33 ± 16,81	42,42 ± 6,87				49,63 ± 12,91				
Limite de dose (Gy)	50	80	75	70	65	75	70	65	60	50
Limite de dose (%)	5	15	25	35	50	15	20	25	35	50
% de pixels que recebem mais do que o limite	0	0	0	0	0	0	18,18	22,73	22,73	40,91

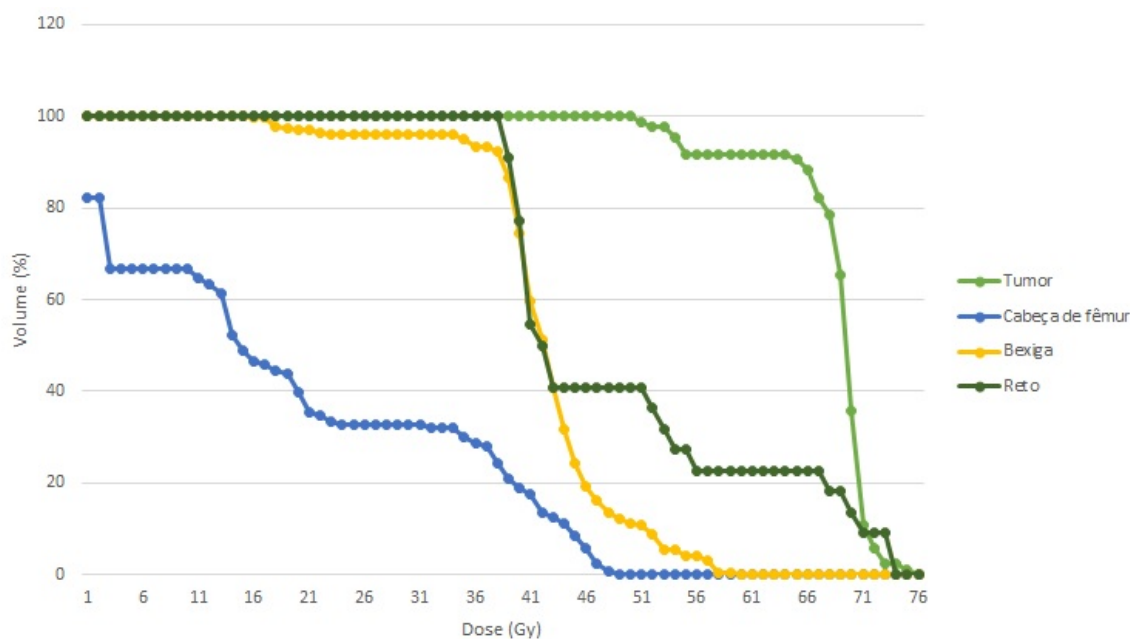


Figura 20 – Histograma dose×volume da melhor solução de *GArad* na Instância 1

6.1.2.2 *TSrad*

Em *TSrad*, foi utilizado o mesmo tempo computacional que em *GArad*. Consideraram-se dois tipos de vizinhança: determinística e probabilística. Para a vizinhança determinística, avaliaram-se todos os possíveis vizinhos de uma solução. Para a vizinhança probabilística apenas 10 vizinhos, do conjunto de todos os possíveis, foram aleatoriamente escolhidos e avaliados.

Utilizou-se o tempo tabu 2 em todos os experimentos. Esta escolha deu-se pois experimentos preliminares mostraram que, em geral, o número de iterações é pequeno, além da utilização de tempo tabu maior não apresentar soluções melhores.

Executou-se cada experimento 10 vezes e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 11, que mostra a solução média e a melhor solução para cada experimento.

Tabela 11 – Resultados de *TSrad* na Instância 1

Experimento	Tempo computacional (s)	Tipo de vizinhança	Resultado médio		Melhor resultado	
			g (Gy)	Desvio da solução ótima (%)	g (Gy)	Desvio da solução ótima (%)
<i>TSrad1</i>	60	Probabilística	117,31	1,98	115,02	0,00
<i>TSrad2</i>		Determinística	124,92	8,60	118,78	3,26
<i>TSrad3</i>	1512	Probabilística	115,02	0,00	115,02	0,00
<i>TSrad4</i>		Determinística	116,10	0,10	115,02	0,00

Baseado nos resultados de *TSrad* para esta instância, pode-se notar que o uso de vizinhança probabilística gera soluções melhores em ambos os tempos computacionais propostos. Apenas para a vizinhança determinística e tempo 60 segundos não foi possível atingir a solução ótima, porém a melhor solução encontrada neste experimento possui pequeno desvio da ótima (3,26%).

Os perfis das soluções apresentados na Figura 21 estão relacionados aos experimentos propostos na Tabela 11. Pode-se notar que o uso de mais tempo computacional gera melhores resultados, assim como o uso de vizinhança probabilística. Destaca-se ainda que o experimento *TSrad3*, com vizinhança probabilística e 1512 segundos, alcançou a solução ótima em todas as execuções.

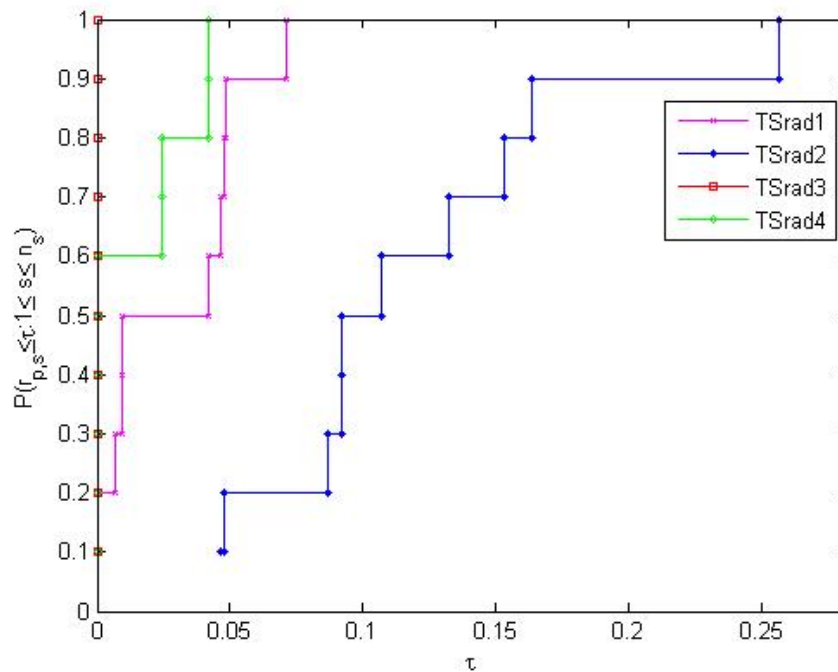


Figura 21 – Perfis das soluções de *TSrad* na Instância 1

6.1.2.3 *VNSrad*

Em *VNSrad*, dois experimentos foram conduzidos baseados em tempo computacional. $kmax$ foi incrementado a cada iteração, até que o tempo computacional limitante fosse atingido. Similar às metodologias anteriores, cada experimento foi executado 10 vezes. Os resultados computacionais desta metodologia estão apresentados na Tabela 12, que mostra o resultado médio e o melhor resultado em cada experimento.

Tabela 12 – Resultados de *VNSrad* na Instância 1

Tempo computacional (s)	Resultado médio		Melhor resultado	
	g (Gy)	Desvio da solução ótima (%)	g (Gy)	Desvio da solução ótima (%)
60	118,09	2,67	115,02	0,00
1512	115,02	0,00	115,02	0,00

Quando CPUmax é estipulado em 60 segundos, o método atinge o ótimo em 10% das execuções, e o resultado médio fica muito próximo ao ótimo. Considerando o limite de tempo 1512 segundos, a solução ótima é atingida em todas as execuções.

6.1.3 ANÁLISE COMPARATIVA

Visando comparar as metodologias propostas aplicadas à instância 1, a Tabela 13 apresenta o resumo das melhores soluções de cada uma, onde o tempo computacional, valor da função objetivo e desvio para o ótimo são dados.

Tabela 13 – Melhores resultados das matheurísticas na Instância 1

Tempo computacional (s)	Matheurística	g (Gy)	Desvio da solução ótima (%)
60	<i>GArad</i>	118,97	3,43
	<i>TSrad</i>	115,02	0,00
	<i>VNSrad</i>	115,02	0,00
1512	<i>GArad</i>	118,43	2,96
	<i>TSrad</i>	115,02	0,00
	<i>VNSrad</i>	115,02	0,00

As três matheurísticas são capazes de obter boas soluções, isto é, soluções com pequeno desvio da solução ótima, e até mesmo obter a solução ótima, em pequeno tempo computacional. Pode-se observar que apenas *GArad* não foi capaz de encontrar a solução ótima neste estudo de caso. Além disso, *TSrad* e *VNSrad* chegam ao ótimo em 60 segundos, que é um tempo pequeno se comparado à prática clínica.

6.2 RESULTADOS COMPUTACIONAIS PARA O CASO 3D

Para os experimentos na instância 2 (caso 3D), um conjunto de 30 cortes de tomografia computadorizada (CT) foram utilizados, do mesmo caso de câncer na região da próstata da instância 1. Para esta instância, o modelo B (que resolve simultaneamente os problemas da escolha de feixes e distribuição de dose) não pode ser resolvido por método exato, devido a complexidade computacional pelo número de variáveis e restrições (na casa dos bilhões), num computador acessível nos hospitais. Desta forma, o uso das matheurísticas propostas são de grande valor, pois tornaria possível a escolha de feixes e distribuição de dose de maneira rápida e com solução de qualidade.

Foram considerados 72 feixes coplanares disponíveis, cada um deles contendo 100 subfeixes.

Considerou-se que cada coluna do colimador pode atingir 3 cortes de CT (veja Figura 11, página 19). Isto significa que o modelo A é resolvido 10 vezes, uma para cada subconjunto de 3 cortes de CT. Note que o conjunto de feixes é selecionado inicialmente pela metaheurística, não se alterando a cada subconjunto de cortes de CT para se resolver o modelo A.

Além disso, o tamanho do problema da seleção de feixes não muda da instância 1 para 2, já que há 72 feixes disponíveis para selecionar 4 ($R = 72$ e $\eta = 4$), os mesmos parâmetros da instância 1. Então, para a metaheurística, a dimensão do problema não se altera. A grande mudança ocorre na resolução do modelo A em cada matheurística, pois o número de variáveis e restrições aumenta e o problema da distribuição de dose é resolvido para um subconjunto de cortes de CT.

6.2.1 MATHEURÍSTICAS

As seções a seguir apresentam os resultados das matheurísticas *GArad*, *TSrad* e *VNSrad* para resolver o problema da seleção de feixes e distribuição de dose para a instância 2.

Num primeiro cenário, o tempo computacional foi limitado a 600 segundos para as três matheurísticas. Este tempo foi utilizado já que na instância 1, com 60 segundos os métodos propostos foram capazes de encontrar soluções com pequeno desvio da ótima, e até mesmo a solução ótima. Num segundo cenário, foi considerado o tempo computacional de 3.600 segundos, considerando um limite superior realístico para um tempo de planejamento viável.

Além disso, como para a instância 2 não foi possível determinar a solução ótima, avaliou-se cada solução pela sua capacidade de cobertura do tumor e, ao mesmo tempo, satisfazer os limites percentuais de dose para os órgãos de risco dados na Tabela 6.

Os pesos das funções objetivo do modelo A foram os mesmos que na instância 1, assim como os limites de dose e as possíveis direções dos feixes.

6.2.1.1 *GArad*

A matheurística *GArad* proposta na seção 5.3.1 foi utilizada para resolver o problema na instância 2 com os parâmetros da instância 1.

A Tabela 14 apresenta os resultados desta metodologia baseada na média e melhor resultado dentre 10 execuções para cada tamanho de população.

Tabela 14 – Resultados de *GArad* na Instância 2

t_{max} (s)	Tamanho da população	Resultado médio - g (Gy)	Melhor resultado - g (Gy)
600	10	3.828,70	3.623,82
	20	3.770,73	3.591,30
	30	3.755,41	3.654,65
3.600	10	3.826,83	3.611,56
	20	3.693,04	3.532,68
	30	3.572,75	3.414,39

A melhor solução foi obtida com tamanho da população 30 e tempo computacional 3.600 segundos, conforme destacado na Tabela 14. Esta solução é alcançada com o conjunto de feixes: $\{0^\circ, 55^\circ, 135^\circ, 265^\circ\}$. Nesta solução, 31,78% do tumor recebe mais do que a dose prescrita D , com excesso médio de $0,58 \pm 1,32$ Gy por *voxel*; 60,22% *voxels* recebem menos do que a dose prescrita D , com falta de, em média $4,74 \pm 10,21$ Gy por *voxel*, e 8,5% dos *voxels* recebem exatamente a dose D . Em geral, a média de dose para os *voxels* de tumor é $65,84 \pm 10,56$ Gy.

Em todos os *voxels* dos órgãos de risco, o limite percentual de dose é respeitado, conforme apresentado na Tabela 15 e no histograma da Figura 22. Em relação ao tumor, o histograma da Figura 22 informa que: 100% do tumor recebe 33 Gy, 90% recebe 60 Gy e 56% recebe a dose prescrita 70 Gy.

Tabela 15 – Resultados dos órgãos de risco por *GArad* na Instância 2

	Fêmur	Bexiga				Reto				
Dose média (Gy)	$9,21 \pm 16,57$	$32,85 \pm 13,49$				$45,51 \pm 16,59$				
Limite de dose (Gy)	50	80	75	70	65	75	70	65	60	50
Limite de dose (%)	5	15	25	35	50	15	20	25	35	50
% de pixels que recebem mais do que o limite	3,77	0	0,63	3,27	5,08	0,75	9,79	16,76	18,45	46,70

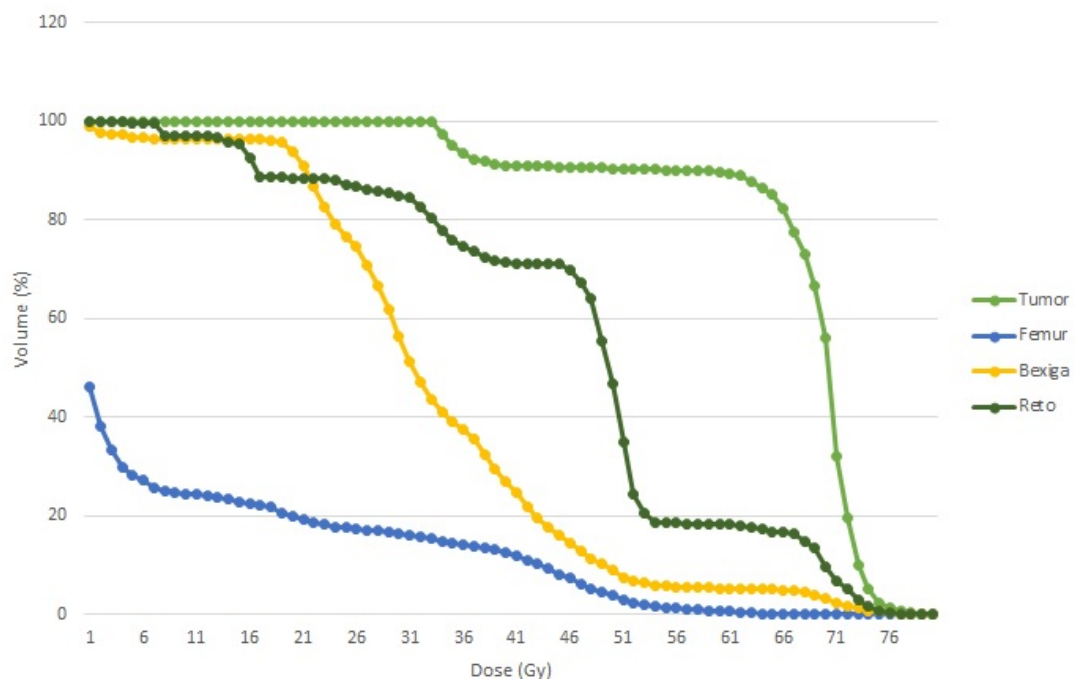


Figura 22 – Histograma dose×volume da melhor solução de *GArad* na Instância 2

6.2.1.2 *TSrad*

A matheurística *TSrad*, proposta na seção 5.3.2, foi também implementada para resolver o problema 3D considerando o mesmo conjunto de parâmetros utilizados em *TSrad* para a instância 1.

Os resultados de 10 execuções de *TSrad* considerando diferentes tamanhos de vizinhança e tempos 600 e 3.600 segundos, estão apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16 – Resultados de *TSrad* na Instância 2

t_{max} (s)	Tipo de vizinhança	Resultado médio (Gy)	Melhor resultado (Gy)
600	Probabilística	3.603,85	3.473,6
	Determinística	3.797,4	3.446,5
3.600	Probabilística	3.424,97	3.390,1
	Determinística	3.552,33	3.426,5

A melhor solução representa o conjunto de feixes: $\{55^\circ, 180^\circ, 265^\circ, 330^\circ\}$, destacada na Tabela 16, a qual foi obtida com vizinhança probabilística em 3.600 segundos. Para esta solução, os resultados para o tumor são: 33,68% do tumor recebe mais do que a dose prescrita, com média de excesso de $0,63 \pm 1,32$ por *voxel*; 59,53% dos *voxels* recebem dose menor do que a prescrita D , com média de falta de $5,01 \pm 10,39$ Gy por *voxel*, e 6,79% dos *voxels* recebem exatamente a dose D . Em geral, a média de dose nos *voxels* de tumor foi de $65,62 \pm 10,78$ Gy.

Baseado na melhor solução, a Tabela 17 mostra o percentual de *voxels* de órgãos de risco que excedem os limites impostos na Tabela 6. Pode-se notar que os limites percentuais são obedecidos em todos os órgãos para todos os limites de dose, o que também pode ser notado no histograma da Figura 23.

Tabela 17 – Resultados dos órgãos de risco por *TSrad* na Instância 2

	Fêmur	Bexiga				Reto				
Dose média (Gy)	$6,17 \pm 11,02$	$29,51 \pm 12,67$				$43,97 \pm 14,38$				
Limite de dose (Gy)	50	80	75	70	65	75	70	65	60	50
Limite de dose (%)	5	15	25	35	50	15	20	25	35	50
% de pixels que recebem mais do que o limite	1,06	0	0,50	2,64	3,64	0,18	8,66	12,24	14,12	37,66

Analisando a cobertura de dose no tumor, os dados obtidos para a melhor solução de *TSrad* na instância 2 apresentam que: 100% do tumor recebe 33 Gy, 90% recebe 52 Gy e 54% recebe a dose prescrita 70 Gy, o que pode ser visualizado na Figura 23.

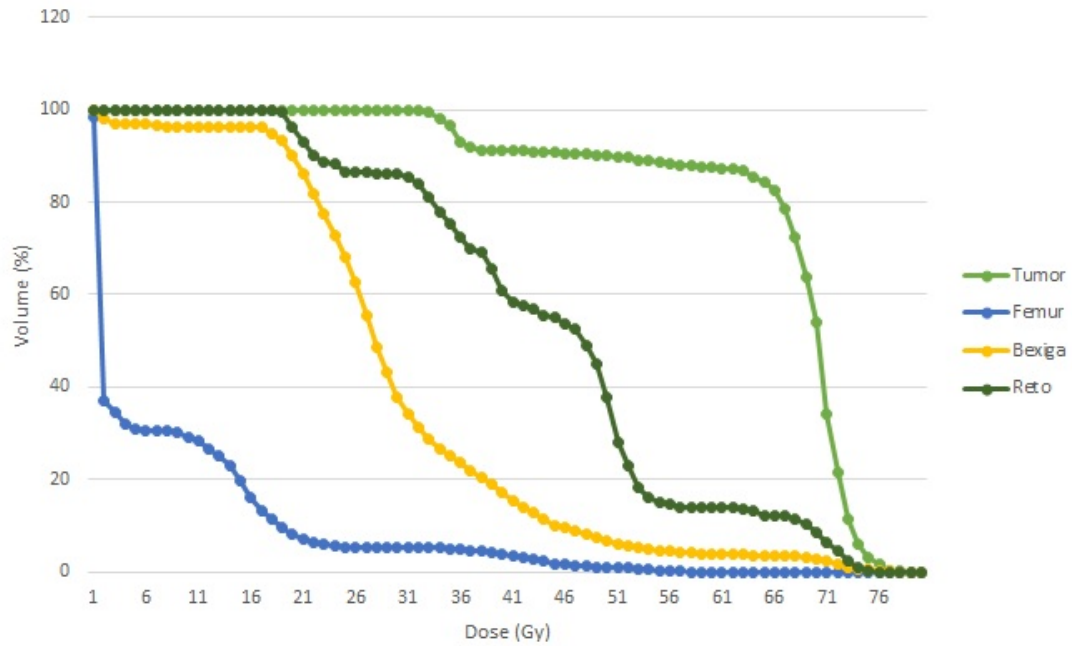


Figura 23 – Histograma dose×volume da melhor solução de *TSrad* na Instância 2

6.2.1.3 *VNSrad*

A matheurística *VNSrad* foi aplicada na instância 2 (caso 3D), com parâmetro k_{max} incrementando a cada iteração, até atingir o limite de tempo estipulado. Os resultados desta metodologia estão apresentados na Tabela 18.

Tabela 18 – Resultados de *VNSrad* na Instância 2

t_{max} (s)	Resultado médio (Gy)	Melhor resultado (Gy)
600	3.829,31	3.490,67
3.600	3.436,62	3.397,55

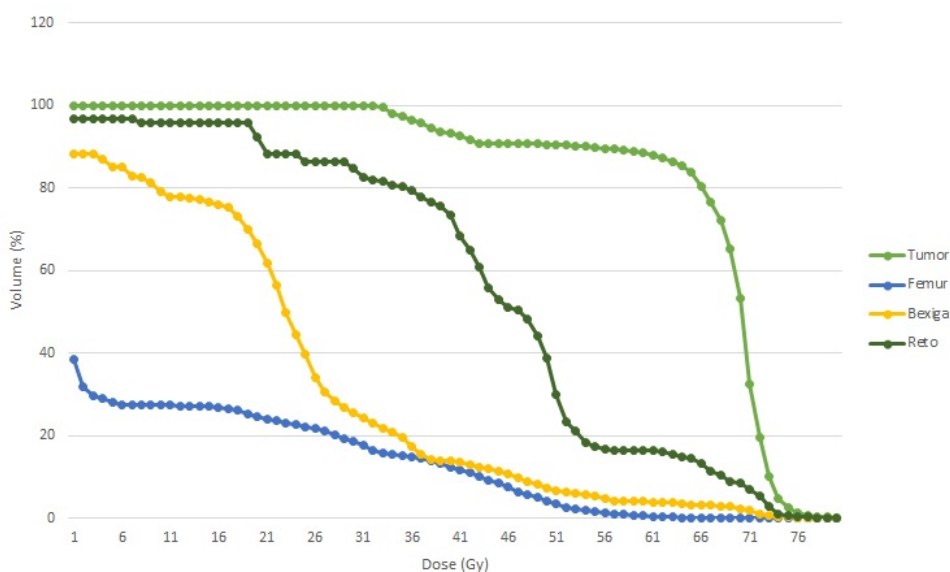
O melhor resultado de *VNSrad* é dado pelo conjunto de feixes: $\{0^\circ, 135^\circ, 155^\circ, 240^\circ\}$. Esta solução leva aos seguintes resultados no tumor: 33,76% do tumor recebe mais do que a dose prescrita D , com excesso médio de $0,83 \pm 2,33$ Gy por voxel; 59,70% dos voxels recebem menos do que a dose prescrita, com falta de, em média, $4,66 \pm 9,64$ Gy por voxel, e 6,54% dos voxels recebem exatamente a dose D . Em média, cada voxel recebeu $66,17 \pm 10,31$ Gy.

Assim como para *GArad* e *TSrad*, a Tabela 19 e Figura 24 mostram que a melhor solução encontrada em *VNSrad*, respeita os limites de dose por percentual (Tabela 6).

Pelo histograma de dose×volume da Figura 24, a cobertura no tumor indica que: 100% do tumor recebe 32 Gy, 90% recebe 57 Gy e 53% do tumor recebe a dose prescrita 70 Gy.

Tabela 19 – Resultados dos órgãos de risco por *VNSrad* na Instância 2

	Fêmur	Bexiga				Reto				
Dose média (Gy)	10,06 ± 17,27	23,31 ± 16,10				44,10 ± 16,21				
Limite de dose (Gy)	50	80	75	70	65	75	70	65	60	50
Limite de dose (%)	5	15	25	35	50	15	20	25	35	50
% de pixels que recebem mais do que o limite	4,30	0	0,27	2,35	3,35	0,75	8,47	14,50	16,57	38,79

Figura 24 – Histograma dose×volume da melhor solução de *VNSrad* na Instância 2

6.2.2 ANÁLISE COMPARATIVA

A Tabela 20 apresenta os melhores resultados das três matheurísticas a partir de todos os cenários (diferentes tamanho de população/vizinhança).

Em geral, *GArad*, *TSrad* e *VNSrad* encontram boas soluções para os problemas da escolha de feixes e distribuição de dose para o caso 3D e em tempo computacional aceitável. Aumentando o tempo computacional de 600 para 3.600 segundos, as soluções melhoram 4,92%, 1,92% e 2,67% respectivamente para *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*. Embora o percentual de aumento em tempo computacional seja muito maior do que na qualidade das soluções, isto é aceitável no planejamento da radioterapia, haja vista a melhoria na performance do tratamento.

Pode-se notar que *TSrad* atingiu o melhor resultado em termos de função objetivo, seguido de *VNSrad* e *GArad*, para ambos os tempos computacionais limitantes.

Além disso, a análise do percentual de *voxels* que recebem dose dentro de seus limites é um importante fator a ser considerado. Para a estrutura do tumor, falta ou excesso de dose pode afetar a performance do tratamento de radioterapia, assim como dose além do limite recomendado nos órgãos de risco.

Tabela 20 – Melhores resultados das matheurísticas na Instância 2

Tempo computacional (s)	Matheurística	g (Gy)
600	<i>GArad</i>	3.591,30
	<i>TSrad</i>	3.446,50
	<i>VNSrad</i>	3.490,67
3.600	<i>GArad</i>	3.414,39
	<i>TSrad</i>	3.390,10
	<i>VNSrad</i>	3.397,55

Neste sentido, embora os modelos matemáticos propostos não abrangessem esta questão, os resultados de ambas as instâncias satisfizeram os limites percentuais nos órgãos de risco. Entretanto, houve relativa falta de dose no tumor para a segunda instância, o que pode ser evidenciado nos histogramas de dose \times volume, apresentados nas Figuras 22, 23 e 24. O percentual de *voxels* de tumor que receberam a dose prescrita 70 Gy foi, respectivamente para a melhor solução de cada matheurística *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*: 56%, 54% e 53%, e as respectivas doses médias no tumor foram: $65,84 \pm 10,56$ Gy; $65,62 \pm 10,78$ Gy e $66,17 \pm 10,31$ Gy.

O modelo B proposto permite, por meio da escolha dos pesos das funções objetivo, considerar a minimização dos desvios de dose para um tipo de tecido mais importante que outro. Isto mostra a flexibilidade da metodologia de solução dos problemas envolvidos no planejamento de radioterapia, o que é muito importante, haja visto que a estrutura do tumor e organismo de cada paciente é única, além das necessidades de cada tratamento serem personalizadas.

Para ilustrar uma solução diferenciada, a Figura 25 apresenta uma solução encontrada por *TSrad*, em 600 segundos, para o conjunto de pesos: $\gamma_1 = 0,3$, $\gamma_2 = 0,6$, $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,05$, ou seja, os pesos indicam a prioridade dada para minimização da falta de dose no tumor ($\gamma_2 = 0,6$), seguido da minimização de excesso de dose no tumor ($\gamma_1 = 0,3$) e, por fim, a minimização de excesso de dose nos órgãos de risco ($\alpha = 0,05$) e tecidos saudáveis ($\beta = 0,05$).

Tabela 21 – Resultados dos órgãos de risco por *VNSrad* na Instância 2

	Fêmur	Bexiga				Reto				
Dose média (Gy)	$9,47 \pm 14,76$	$25,55 \pm 17,85$				$51,05 \pm 17,92$				
Limite de dose (Gy)	50	80	75	70	65	75	70	65	60	50
Limite de dose (%)	5	15	25	35	50	15	20	25	35	50
% de pixels que recebem mais do que o limite	2,47	0	1,68	4,40	5,58	3,28	14,67	17,95	25,10	55,41

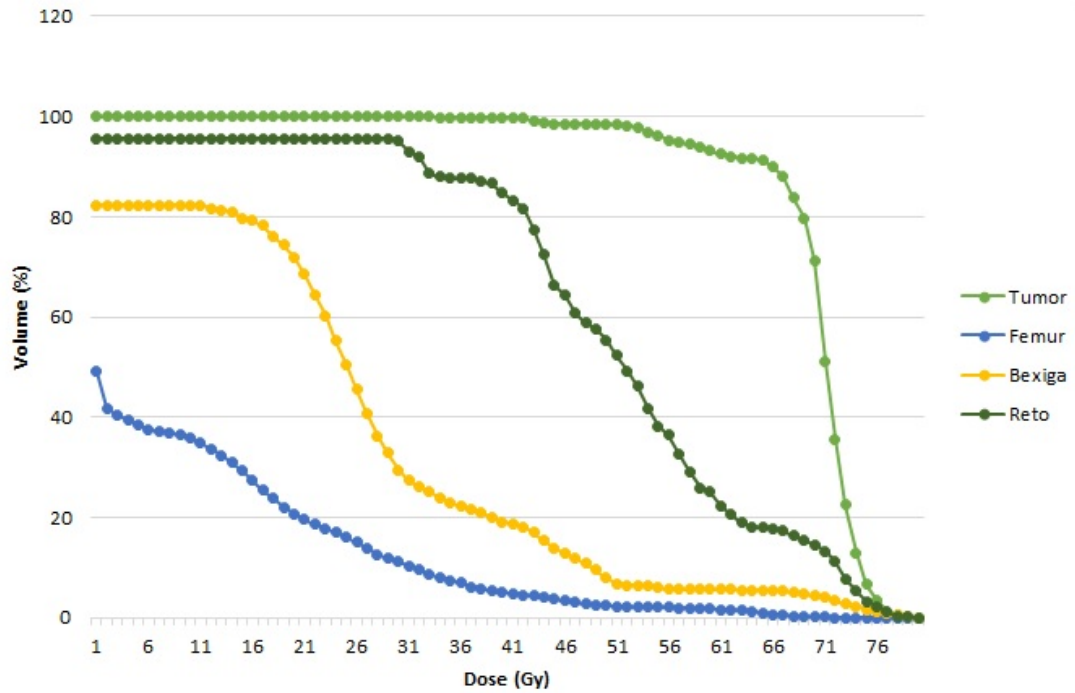


Figura 25 – Histograma dose×volume com o uso dos pesos $\gamma_1 = 0,3$, $\gamma_2 = 0,6$, $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,05$ na Instância 2

Esta solução apresentou valor objetivo $g = 3465,15$ Gy, com o conjunto de feixes: $\{150^\circ, 180^\circ, 220^\circ, 240^\circ\}$. A média de dose no tumor foi de $69,08 \pm 13,29$ Gy, sendo que 100% do tumor recebeu pelo menos 42 Gy, 90% recebeu pelo menos 66 Gy e que 71% do tumor recebeu pelo menos a dose prescrita 70 Gy. Esta solução apresentou melhor cobertura no tumor, se comparada às soluções apresentadas na Tabela 20, porém a Tabela 21 ilustra o percentual de dose acima do limite imposto para o reto (55,41% do reto extrapola o limite de 50 Gy, sendo que apenas 50% do reto poderia ultrapassar este limite).

Isto mostra o conflito existente no planejamento de radioterapia: o que é mais importante, cobrir todo o tumor com a dose prescrita, mesmo extrapolando os limites para os órgãos de risco, ou respeitar os limites nos órgãos de risco, mesmo que não haja a cobertura prescrita no tumor. Esta decisão cabe ao especialista, pois possivelmente será diferente de paciente para paciente, por isso o seu papel no planejamento da radioterapia é primordial.

6.3 CONSIDERAÇÕES DO CAPÍTULO

Este capítulo apresentou os resultados dos experimentos em duas instâncias (um corte de CT e 3D) das matheurísticas propostas no capítulo 5.

As três matheurísticas *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*, apresentaram boa performance na resolução dos problemas da escolha de feixes e distribuição de dose no planejamento de radioterapia, tanto em tempo computacional, quanto em qualidade de solução. Em ambas as

instâncias, *TSrad* e *VNSrad* foram as metodologias que apresentaram os melhores valores de função objetivo.

Na primeira instância, que considerava apenas um corte de CT, a comparação com o valor ótimo do modelo B permitiu a validação da qualidade das soluções apresentadas pelas matheurísticas. Além disso, as matheurísticas alcançaram a solução ótima num tempo computacional muito menor, reduzindo-o em 96%. Na segunda instância, que considerava 30 cortes de CT, devido a limitações computacionais, não foi possível obter a solução do modelo B (binário misto), para avaliar a qualidade das soluções em relação ao ótimo.

Em ambas as instâncias, embora o modelo A, intrínseco a matheurística, não avaliasse a dose por percentual, nos histogramas de dose×volume, apresentados nas Figuras 18, 20, 22, 23 e 24, pode-se notar a qualidade das soluções em termos de cobertura do tumor e do percentual de dose depositado nos órgãos de risco.

Com a utilização dos pesos propostos nas funções objetivo ($\gamma_1 = 0,4$, $\gamma_2 = 0,4$, $\alpha = 0,1$ e $\beta = 0,1$), na primeira instância as soluções encontradas apresentaram boa cobertura do tumor e respeitavam os limites percentuais para os diferentes limites de dose nos órgãos de risco. Na instância 2, com o intuito de melhorar a cobertura no tumor apresentada pela solução obtida com o uso destes pesos, um novo conjunto de pesos foi utilizado: $\gamma_1 = 0,3$, $\gamma_2 = 0,6$, $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,05$, dando prioridade para a minimização da falta de dose no tumor, seguido do excesso de dose no tumor, excesso de dose nos órgãos de risco, e excesso de dose nos tecidos saudáveis. Com o uso deste novo conjunto de pesos, por meio do histograma de dose×volume da Figura 25, pode-se notar a melhoria da cobertura do tumor, porém um dos limites percentuais de dose são extrapolados para os órgãos de risco.

Isto evidencia a flexibilidade da metodologia proposta, tendo em vista o planejamento personalizado da radioterapia, assim como a importância do especialista decisor. Cada paciente é único, e uma metodologia que auxilie o planejamento deve levar isto em consideração.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de planejamento de radioterapia envolve problemas que podem ser resolvidos por métodos da Pesquisa Operacional, no sentido de auxiliar os planejadores na busca de uma configuração do tratamento que tenha como consequência uma melhor distribuição de dose no organismo do paciente.

Para a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), estes problemas envolvem a escolha das posição dos feixes de radiação, ou seja, o ângulo do *gantry*, assim como a determinação da dose em cada subfeixe de cada feixe. Estas são escolhas complexas, para as quais a escolha ótima está fora do escopo humano.

Além disso, dependendo da região do tumor, e da complexidade das escolhas envolvidas, o planejador pode levar horas ou até mesmo dias para planejar o tratamento de um único paciente. Como consequência, a demora no início de tratamento pode acarretar em aumento nas filas de espera.

Desta forma, com intuito de auxiliar o planejador nas escolhas de feixes a serem utilizados, assim como na distribuição de dose no colimador, esta pesquisa teve como objetivo geral a proposta de metodologia que resolva os problemas da escolha de feixes e distribuição de dose para IMRT.

O primeiro objetivo consistiu em propor um modelo de otimização para os problemas do posicionamento dos feixes e distribuição de dose. Assim, o modelo B foi proposto, o qual determina a escolha de feixes, num conjunto de feixes possíveis, assim como a distribuição de dose nos feixes escolhidos. Outro modelo foi utilizado, adaptado de Obal et al. (2013), denominado modelo A, o qual determina a distribuição de dose no colimador, para feixes previamente escolhidos.

O modelo B é mais abrangente, contudo, devido a limitações computacionais encontradas nos computadores utilizados nos hospitais, por ser um modelo com número de restrições e variáveis na casa dos bilhões quando aplicado num caso 3D, matheurísticas foram propostas na busca de soluções para os problemas.

O segundo objetivo desta tese foi a proposta de três matheurísticas denominadas: *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*. Uma matheurística é uma metodologia híbrida que utiliza método exato e metaheurística. As matheurísticas propostas utilizam o método exato Simplex, e as metaheurísticas: algoritmo genético, busca tabu e busca em vizinhança variável, para as respectivas matheurísticas: *GArad*, *TSrad* e *VNSrad*. Estas matheurísticas tem como objetivo selecionar feixes para serem utilizados no tratamento, o que é feito pela metaheurística, assim como determinar a distribuição de dose para os feixes selecionados, resolvendo-se o modelo A por Simplex, para cada conjunto de feixes escolhidos pela metaheurística.

A proposta de três diferentes matheurísticas se deu para analisar o comportamento de cada uma delas, devido as diferentes características das metaheurísticas utilizadas.

O terceiro objetivo foi a aplicação das matheurísticas em dois tipos de instâncias. Diversos experimentos foram conduzidos para avaliar as matheurísticas propostas baseado na qualidade das soluções em relação à função objetivo.

O primeiro tipo de instância considerou um corte de CT, a qual pode ser aplicada no modelo B e resolvido por método exato, logo é possível conhecer a solução ótima. Por isso, para esta instância, foi calculado o desvio das soluções obtidas pelas matheurísticas da solução ótima. As matheurísticas *TSrad* e *VNrad* alcançaram a solução ótima, e o fizeram com melhoria de 96% em tempo computacional. Apenas a matheurística *GArad* não obteve o ótimo, mas sua melhor solução apresentou apenas aproximadamente 3% de desvio do ótimo.

O segundo tipo de instância considerou um conjunto de cortes de CT, que é um problema mais realista. As três matheurísticas resolveram os problemas em tempo computacional consideravelmente menor comparado ao tempo usualmente despendido no planejamento manual. As matheurísticas que apresentaram melhores soluções, seguiram a ordem da instância 1: *TSrad*, *VNSrad* e *GArad*.

A análise do histograma dose×volume permitiu a avaliação da cobertura no tumor e se os limites de dose por percentual são satisfeitos para os órgãos de risco. As soluções foram satisfatórias, além de evidenciarem a flexibilidade da metodologia proposta, por possibilitar diferentes soluções em relação à cobertura do tumor e percentual de dose por volume nos órgãos de risco, dependendo da necessidade do tratamento específico para um paciente.

7.1 Perspectivas futuras

Futuras investigações pretendem abranger o terceiro problema destacado na seção 2.2.4, que é o problema da abertura das lâminas do colimador, o que aproximaria a aplicabilidade da metodologia proposta nesta pesquisa aos centros de tratamento de radioterapia.

Outra questão importante que precisa de maiores investigações para aplicabilidade da metodologia, é a comunicação das informações de entrada e saída, além da consideração de feixes não coplanares. Desta forma, seria possível a comparação dos resultados obtidos pelas matheurísticas com as soluções determinadas nos centros de tratamento para validar a qualidade das soluções.

Em relação às metodologias propostas, análises da aplicação em outros pacientes e em diferentes tipos de tumor enriqueceriam as discussões. Também a inclusão do limite de dose por percentual aos modelos, assim como a utilização de outros métodos de solução, podem ser investigados na busca de melhorar as metodologias propostas.

Referências

ACOSTA R.; BRICK W.; HANNA A.; HOLDER A.; LARA D.; MCQUILEN G.; NEVIN D.; UHLIG P.; SALTER B. Radiotherapy optimAI Design: An Academic Radiotherapy Treatment Design System. **Operations Research/Computer Science Interfaces**, v. 47, p. 401-425, 2009. Nenhuma citação no texto.

ARAUJO, F. S. **Um estudo algorítmico para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010. Nenhuma citação no texto.

AUBRY J.; BEAULIEU F.; SEVIGNY C.; BEAULIEU L.; TREMBLAY D. Multiobjective optimization with a modified simulated annealing algorithm for external beam radiotherapy treatment planning. **Medical Physics**, v. 33, n. 12, p. 4718-29, 2006. Nenhuma citação no texto.

BAHR G. K.; KEREIAKES J. G.; HORWITZ H.; FINNEY R.; GALVIN J.; GOODE K. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. **Radiology**, v. 91, p. 686-693, 1968. Nenhuma citação no texto.

BERTSIMAS D.; CACCHIANI V.; CRAFT D.; NOHADANI O. A hybrid approach to beam angle optimization in intensity-modulated radiation therapy. **Computers & Operations Research**, v. 40, n. 9, p. 2187-2197, 2013. Nenhuma citação no texto.

BLUM C.; ROLI, A.; SAMPELS, M. (Eds.), **Hybrid Metaheuristics**: An Emerging Approach to Optimization, v. 114 of Studies in Computational Intelligence, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2008. Nenhuma citação no texto.

BOLAND, N.; HAMACHER, H. W.; LEZEN, F. Minimizing beam-on time in cancer radiation treatment using multileaf collimators. **Networks**, n. 43, p. 226-40, 2004. Nenhuma citação no texto.

BOSCHETTI, M. A.; MANIEZZO, V.; ROFFILLI, M.; ROHLER, A. B. Matheuristics: Optimization, Simulation and Control. In: M. J., Blesa et al. (Eds) **Hybrid Metaheuristics**. Springer - Verlag Berlim Heidelberg 2009. Nenhuma citação no texto.

BREEDVELD, S. **Towards Automated Treatment Planning in Radiotherapy: A Mathematical Approach to Automated and Integrated Multi-Criterial Optimization of Beam Angles and IMRT Fluence Profiles**. Erasmus University Rotterdam, The Netherlands. 2013. Nenhuma citação no texto.

BRIMBERG, J.; MLADENOVIC, N. A variable neighbourhood algorithm for solving the continuous location-allocation problem. **Studies of Locational Analysis**, v. 10, p. 1-12, 1996. Nenhuma citação no texto.

BURKE E. K.; KENDALL G. **Search Methodologies: Introductory Tutorials in Optimization and Decision Support Techniques**. Springer, United States, 2005. Nenhuma citação no texto.

CAMBAZARD, H.; O'MAHONY, E.; O'SULLIVAN, B. A Shortest Path-based Approach to the Multileaf Collimator Sequencing Problem. **Integration of AI and OR Techniques in Constraint Programming of Combinatorial**. v. 5574, p. 41-55, 2009. Nenhuma citação no texto.

CARDOSO, M. A. C. **Estudo da distribuição de dosagem em tratamentos por radiocirurgia usando fantoma antropomórfico e filme radiocrômico**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 2012. Nenhuma citação no texto.

DEB, K. Multi-objective optimization using evolutionary algorithms. Wiley, 2009. Nenhuma citação no texto.

DIAS J.; ROCHA H.; FERREIRA B.; LOPES M. C. A genetic algorithm with neural network fitness function evaluation for IMRT beam angle optimization. **Central European Journal of Operations Research**, v. 22, n. 3, p. 431-455, 2014. Nenhuma citação no texto.

DIAS J.; ROCHA H.; FERREIRA B.; LOPES M. C. Simulated annealing applied to IMRT beam angle optimization: A computational study. **Physica Medica**, v. 31, n. 7, p. 747-756, 2015. Nenhuma citação no texto.

DOLAN, E. D.; MORÉ, J. J. Benchmarking optimization software with performance profiles. **Mathematical Programming**, v. 91, p. 201-213, 2002. Nenhuma citação no texto.

EHRGOTT M.; HOLDER A.; REESE J. Beam selection in radiotherapy design. **Linear Algebra and its Applications**, v. 428, p. 1272-1312, 2008. Nenhuma citação no texto.

ESTIMATIVAS 2016: INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO BRASIL. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/Ministério da Saúde - INCA, 2015. Nenhuma citação no texto.

FEITOSA, S. M. **Análise comparativa dos histogramas de dose e volume entre planejamentos conformacionados e não conformacionados em câncer de próstata**. Tese de mestrado, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Programa de Pós Graduação em Radiologia e Ciências Radiológicas, São Paulo, 2007. Nenhuma citação no texto.

GEVERT V. G.; OBAL, T. M.; VOLPI, N. M. P., WILHELM, V. E. Um modelo de otimização integrado para os problemas da escolha de feixes de radiação e do mapa de fluência em radioterapia. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE PESQUISA OPERACIONAL, XLV, 2013, Natal/RN. **Anais...** Sociedade Brasileira de Pesquisa Operacional, 2013. Nenhuma citação no texto.

GLOVER F. Tabu search - Part I. **ORSA Journal on Computing**, v. 1, p. 190-206, 1989. Nenhuma citação no texto.

GLOVER F.; LAGUNA M. Tabu Search. In: REEVES, C. R. (Ed.) **Modern heuristic techniques for combinatorial problems**. John Wiley & Sons, Inc. New York, NY, USA, p.70-150, 1993. Nenhuma citação no texto.

GOLDBARG, M. C. Algoritmo evolucionário para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal 3D, **Pesquisa Operacional**, v.29, n.2, p.239-267, 2009. Nenhuma citação no texto.

HANSEN, P.; MLADENOVIC, N.; PEREZ J. A. M. Variable neighbourhood search: methods and applications. **4OR**, v. 6, n. 4, p. 319-360, 2008. Nenhuma citação no texto.

HOLAND J. H. **Adaptation in natural and artificial systems: an introductory analysis with applications to biology, control, and artificial intelligence**. University of Michigan Press, 1975. Nenhuma citação no texto.

HOLDER, A. Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods. **Healt Care Management Science**. v. 6, p. 5-16, 2003. Nenhuma citação no texto.

HOLDER, A.; SALTER, B. Tutorials on Emerging Methodologies and Applications in Operations Research. In: GREENBERG, H. J. (Ed.). **A Tutorial on Radiation Oncology and Optimization**. v. 76 of the series International Series in Operations Research & Management Science, Springer-Verlag New York, 2005. Nenhuma citação no texto.

JONES D.; TAMIZ, M. **Practical Goal Programming**. International Series in Operations Research & Management Science, v. 141, Springer, 2010. Nenhuma citação no texto.

JOTHYBASU, K. S.; BAHL, A.; SUBRAMANI, V.; RATH, G. K.; SHARMA, D. N.; JULKA, P. K. Static versus dynamic intensity-modulated radiotherapy: Profile of integral dose in carcinoma of the nasopharynx. *Journal of Medical Physics* v.34, n. 2, p. 66-72, 2009. Nenhuma citação no texto.

KIRKPATRICK, S.; GELATT, C. D.; VECCHI, M. P. Optimization by Simulated Annealing. **Science**, New Series, v. 220, n. 4598, p. 671-680, 1983. Nenhuma citação no texto.

LIM, G.; CHOIN, J.; MOHAN, R. Iterative solution methods for beam angle and fluence map optimization in intensity modulated radiation therapy planning. **OR Spectrum**, v. 30, p. 289-309, 2008. Nenhuma citação no texto.

MANIEZZO, V.; HANSEN, P.; VOSS, S. (Eds.). Proceedings of Matheuristics 2006: First International Workshop on Mathematical Contributions to Metaheuristics, Bertinoro, Italy, 2006. Nenhuma citação no texto.

OBAL, T. M. **Uma abordagem multiobjetivo ao problema da intensidade de dose em planejamentos do tratamento de câncer por radioterapia**. Dissertação de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, 2011. Nenhuma citação no texto.

OBAL, T. M.; VOLPI, N. P.; MILOCA, S. A. Multiobjective approach in plans for treatment of cancer by radiotherapy. *Pesquisa Operacional*, v. 33, n. 2, p. 269-282, 2013. Nenhuma citação no texto.

OBAL, T. M.; FLORENTINO, H. O.; GEVERT, V. G.; JONES, D. F.; OUELHADJ, D.; VOLPI, N. M. P.; WILHELM, V. E. A matheuristic for the selection of beam directions and dose distribution in Radiotherapy Planning. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 616, 2015. Nenhuma citação no texto.

OBAL, T. M.; FLORENTINO, H. O.; GEVERT, V. G.; JONES, D. F.; OUELHADJ, D.; VOLPI, N. M. P.; WILHELM, V. E. Matheurística *TSrad* para otimização no planejamento de Radioterapia. In: Simpósio de Métodos Numéricos Computacionais da UFPR, V, 2015, Curitiba/PR. **Periódico...** Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia, Universidade Federal do Paraná, 2015. Nenhuma citação no texto.

Oncologia Centenário Centro de Câncer. História da radioterapia. Disponível em: <http://www.oncologiacentenario.com.br/Historia_da_radioterapia_3D-IMRT-IGRT-Convencional-Oncologia-Centerio-Centro-Cancer.php>. Acesso em 10 de maio de 2016. Nenhuma citação no texto.

PETROVIC, S.; KHUSSAINOVA, G.; JAGANNATHAN, R. Knowledge-light adaptation approaches in case-based reasoning for radiotherapy treatment planning. **Artificial Intelligence in Medicine**. Published online: February 9, 2016. Nenhuma citação no texto.

ROCHA, H.; DIAS, J. M.; FERREIRA, B. C.; LOPES, M. C. Selection of intensity modulated radiation therapy treatment beam directions using radial basis functions within a pattern search methods framework. **Journal of Global Optimization**, v. 57, p. 1065–1089, 2013. Nenhuma citação no texto.

ROMEIJN, H. E.; AHUJA, R. K.; DEMPSEY, J. F.; KUMAR, A. A New Linear Programming Approach to Radiation Therapy Treatment Planning Problems. **Operations Research**, v. 54, n. 2, p. 201-216, 2006. Nenhuma citação no texto.

SHAO, L. **Multiple Objective Linear Programming in Radiotherapy Treatment Planning**. Thesis of doctory, Department of Engineering Science, School of Engineering, University of Auckland, 2008. Nenhuma citação no texto.

TALBI E G. **Metaheuristics: from desing to implementation**. John Wley & Sons, New Jersey, 2009. Nenhuma citação no texto.

VIANA, R. S.; FLORENTINO, H. O.; LIMA, E. A. B. F.; FONSECA, P. R.; HOMEM, T. P. D. Heterogeneity correction in the construction of optimized planning in radiotherapy using linear programming. *Pesquisa Operacional*, v. 31, n. 3, p. 565-578, 2011. Nenhuma citação no texto.

VOET, P. W. J. **Automation of contouring and planning in radiotherapy**. Erasmus University Rotterdam, The Netherlands, 2014. Nenhuma citação no texto.

WAKE, G. M. G. H.; BOLAND, N.; JENNINGS L. S. Mixed integer programming approaches to exact minimization of total treatment time in cancer radiotherapy using multileaf collimators. **Computers & Operations Research**, n. 36, p. 795 - 810, 2009. Nenhuma citação no texto.

APÊNDICE A - Matheurística $TSrad$ para otimização no planejamento de radioterapia

Trabalho completo publicado no periódico do Simpósio de Métodos Numéricos Computacionais.

V Simpósio de Métodos Numéricos Computacionais da Universidade Federal do Paraná, Curitiba/Brasil, 2015.



Matheurística *TSrad* para otimização no planejamento de Radioterapia

Thalita Monteiro Obal, Neida Maria Patias Volpi, Vania Gryczak Gevert, Volmir Eugênio Wilhelm, Helenice de Oliveira Florentino Silva, Dylan Jones, Djamila Ouelhadj

Resumo: Este trabalho propõe a matheurística ¹ *TSrad* que busca uma solução para os problemas da escolha de feixes e distribuição de dose em radioterapia. Trata-se de um método híbrido, que combina a metaheurística Busca Tabu e o método exato Ponto Interior. A metodologia é testada em quatro instâncias, nas quais são avaliadas sua performance em relação à qualidade de solução e tempo computacional, na intenção de obter soluções próximas à ótima em tempo computacional menor ao do método exato. Os resultados obtidos para o estudo de caso proposto foram próximos ao ótimo, em tempo computacional menor.

Palavras-Chave: Matheurística, Busca Tabu, Ponto Interior, Radioterapia.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, muitas pesquisas tem sido realizadas na tentativa de melhorar o planejamento da radioterapia. Quando se refere à técnicas de Pesquisa Operacional (PO), dois problemas são especialmente abordados: (a) o posicionamento dos feixes; (b) a distribuição da dose.

O problema do posicionamento dos feixes, ou problema geométrico, busca determinar o melhor conjunto de feixes para irradiar o tumor, de modo a atingir o mínimo possível os demais órgãos.

Este problema foi abordado, por exemplo, por GOLDBARG et al. (2009) num modelo multiobjetivo que foi resolvido por algoritmo Transgenético, introduzido por eles, e pelo algoritmo genético multiobjetivo, para compará-los.

O problema da distribuição de dose busca determinar a intensidade de dose a ser emitida pelos feixes previamente estabelecidos. Esta distribuição é chamada de mapa de fluência.

ACOSTA et al. (2008) propuseram um modelo para determinar a distribuição de dose, o qual é resolvido com a técnica *Simulated Annealing*. A partir deste modelo, VIANA et al. (2011) e SHAO (2008) propuseram alterações. VIANA et al. (2011) resolveram este problema pelo método de Ponto Interior (PI) e acrescentaram pesos que consideravam a heterogeneidade dos tecidos irradiados. SHAO (2008) estendeu-o para a abordagem 3D.

ROMEIJN et al (2006) propuseram uma abordagem linear para o problema da distribuição de dose e discutiu a dificuldade das restrições do problema.

Outros trabalhos integraram os dois problemas, dada sua natureza, entre eles os trabalhos de VOET (2014) e BREEDVELD (2013), que propuseram o algoritmo iCycle para otimização da orientação de feixes coplanares e não coplanares e a distribuição de dose.

GEVERT et al. (2013) propuseram um modelo único para otimizar o posicionamento dos feixes e distribuição de dose, estendendo o modelo de OBAL et al. (2013). Um conjunto de feixes disponíveis

¹ Denomina-se Matheurística ao método híbrido que utiliza metaheurísticas e técnicas de programação matemática.

foi proposto e o modelo determinava o melhor subconjunto, dado um número limite a escolher, e sua distribuição de dose por feixe.

Duas questões para melhoria podem ser destacadas na proposta de GEVERT et al. (2013) no uso de método exato para resolver o modelo: (i) o grande tempo computacional; (ii) a impossibilidade de resolver o modelo para a configuração 3D (mais de um corte de tomografia computadorizada (TC)), devido a dimensão do problema (grande número de variáveis e restrições).

Para se resolver a questão do tempo computacional, OBAL et al. (2015) propuseram uma metodologia híbrida utilizando algoritmo genético (AG) e PI. Conforme apresentado no trabalho, a metodologia alcançou o objetivo de melhorar o tempo computacional do método exato de GEVERT et al. (2013), e com soluções próximas à ótima. Contudo, acredita-se que o tempo computacional pode ainda ser melhorado por meio de uma metodologia de solução única, que está apresentada neste trabalho.

Desta forma, o presente trabalho está organizado da seguinte forma: a seção 2 descreverá a metodologia proposta, a matheurística *TSrad*; em seguida, a seção 3 apresentará resultados do mesmo estudo de caso apresentado em OBAL et al. (2015), porém estendendo as instâncias para fortalecer as suposições daquela pesquisa para o método exato (de GEVERT et al. (2013)) e para *TSrad*, apresentando comparações das metodologias e conclusões.

2 METODOLOGIA

A matheurística proposta *TSrad* é um método híbrido que combina Busca Tabu (BT) e o método de Ponto Interior (PI). BT é utilizado para determinar a direção de feixes e PI, a distribuição de dose. Esta metodologia é proposta pois é de solução única. Logo, *TSrad* foi proposta com intenção de melhorar ainda mais o tempo computacional do método exato, considerando que a metodologia de Obal et al. (2015) requer a avaliação da população.

BT foi utilizada com a seguinte estrutura:

(i) Solução

A solução é um conjunto de η feixes selecionados utilizados no tratamento. Por exemplo, se for considerado que, dentre os 8 feixes disponíveis (ver Figura 1(a)), forem selecionados $\eta = 4$, o conjunto: $s_{exe} = (2, 4, 6, 8)$ é um exemplo de solução que utiliza os feixes: 2, 4, 6 e 8, e não utiliza os feixes: 1, 3, 5 e 7.

Para cada solução da BT, a distribuição de dose pode ser determinada resolvendo-se o modelo (1). O valor da solução de BT é dada por g .

$$\begin{aligned}
 \min \quad g &= \left(\gamma_1 f(\epsilon^-) + \gamma_2 f(\epsilon^+) + \alpha f(\theta^+) + \beta f(\delta^+) \right) \\
 \text{s a} \quad A_n X &= S_n B_n + \theta^+ - \theta^- \\
 A_h X &= S_h B_h + \delta^+ - \delta^- \\
 A_t X &= D B_t + \epsilon^+ - \epsilon^- \\
 (\theta_i^+), (\theta_i^-), (\delta_i^+), (\delta_i^-), (\epsilon_i^+), (\epsilon_i^-) &\geq 0
 \end{aligned} \tag{1}$$

Para descrição do modelo (1), ver GEVERT et al. (2013) e OBAL et al. (2015).

(ii) Vizinhança

A vizinhança da solução atual é um conjunto de soluções geradas por meio de uma pequena perturbação na solução atual (TALBI (2009)). Esta perturbação é denominada movimento. Para a proposta de *TSrad*, um movimento é considerado quando um feixe da solução atual é aleatoriamente selecionado e substituído por um feixe que não estava na solução atual.

Para s_{exe} , por exemplo, um feixe do conjunto (2,4,6,8) é aleatoriamente selecionado, por exemplo, 6, e um feixe entre aqueles que não estavam em s_{exe} , (1,3,5,7), é aleatoriamente selecionado, por exemplo, 3, para substituir o feixe 6 e gerar a nova solução, ou solução vizinha: (2,4,3,8).

Para a próxima iteração, o vizinho que apresentar melhor avaliação da solução, é considerado como nova solução atual (mesmo que sua solução seja pior do que a solução atual). Sua vizinhança é contruída, e assim sucessivamente, até que o critério de parada seja satisfeito.

(iii) Lista tabu

Para evitar ciclos, ou seja, que vizinhos já visitados anteriormente sejam novamente considerados, uma lista com os movimentos recentes é criada, e é chamada lista tabu (Glover (1989); Talbi (2009)). Esta lista memoriza as recentes buscas na trajetória.

Neste trabalho, esta lista contém o feixe que foi excluído e o que foi inserido, e vice-versa. Para o exemplo anterior, os movimentos [6,3] e [3,6] são incluídos na lista tabu.

Apenas podem ser considerados vizinhos, soluções não constantes na lista tabu ou que não satisfaçam o critério de aspiração. Este critério define soluções que sejam particularmente boas, e, mesmo estando na lista tabu, poderão fazer parte da nova vizinhança.

(iv) Critério de parada

O critério de parada utilizado foi número de iterações. Diferentes números foram testados para avaliar a performance da metodologia.

3 EXPERIMENTOS COMPUTACIONAIS

A metodologia proposta *TSrad*, assim como o método exato de Gevert et al. (2013) foram aplicados a um estudo de caso, que está descrito na sessão 3.1. As sessões 3.2 e 3.3 contem os resultados obtidos.

3.1 Estudo de caso

O estudo de caso desenvolveu-se para uma ocorrência de câncer de próstata.

A imagem de tomografia computadorizada foi obtida no Hospital Erasto Gaertner (Curitiba/PR/Brasil), com projeto número 2042. O corte de TC selecionado é o que contém o isocentro do tumor, e, depois de um pré-processamento, a imagem tem 22.638 pixels.

Realizaram-se experimentos para quatro diferentes instâncias, conforme mostrada na Tabela 1. As possíveis direções dos feixes para as instâncias 1 e 2 são mostradas na Figura 1(a), com 8 feixes disponíveis, e para as instâncias 3 e 4 na Figura 1(b), com 12 feixes disponíveis.

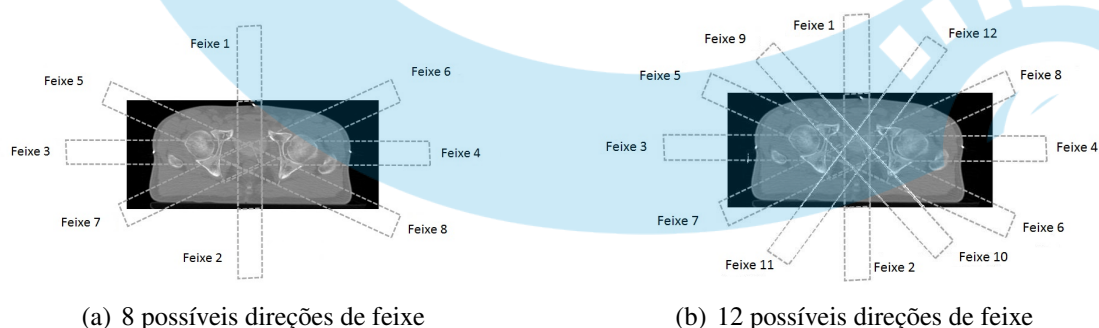


Figura 1: Possíveis direções dos feixes

O uso de 6 ou 4 feixes é um número comum na prática do tratamento.

As seções 3.2 e 3.3 apresentam os resultados do uso das metodologias: método exato e *TSrad*, respectivamente, nas instâncias propostas na Tabela 1.

Tabela 1: Instâncias propostas

Instância	Número de feixes disponíveis	Número de feixes a ser selecionado
1	8	6
2	8	4
3	12	6
4	12	4

3.2 Resultados da metodologia exata

Para obter-se soluções ótimas, o modelo (2) foi resolvido pelo método Branch and Bound, com $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,4$ e $\alpha = \beta = 0,1$. Estes pesos foram utilizados baseado nos experimentos feitos em GEVERT et al. (2013), que mostrou que este conjunto de pesos apresentam melhores resultados para este estudo de caso. Para descrição do modelo (2), ver GEVERT et al. (2013) e OBAL et al. (2015).

$$\begin{aligned}
 \min \quad & g = \left(\gamma_1 f(\epsilon^-) + \gamma_2 f(\epsilon^+) + \alpha f(\theta^+) + \beta f(\delta^+) \right) \\
 \text{s a} \quad & A_n X = S_n B_n + \theta^+ - \theta^- \\
 & A_h X = S_h B_h + \delta^+ - \delta^- \\
 & A_t X = DB_t + \epsilon^+ - \epsilon^- \\
 & \sum_{k=1}^m z_k \leq \eta \\
 & 0 \leq x_k \leq M \cdot z_k \\
 & (\theta_i^+), (\theta_i^-), (\delta_i^+), (\delta_i^-), (\epsilon_i^+), (\epsilon_i^-) \geq 0 \\
 & z_k \in \{0, 1\}
 \end{aligned} \tag{2}$$

Na configuração das instâncias 1 e 2, o modelo (2) tem 22.718 variáveis e 11.319 restrições; para as instâncias 3 e 4, modelo (2) tem 22.758 variáveis e 11.319 restrições. A solução ótima do modelo (2) obtido por método exato para cada instância é mostrado na Tabela 2.

Em todas as metodologias, o software Matlab foi utilizado, e executado num computador Intel Core i5 e CPU de 1.7 GHz.

Tabela 2: Resultados do método exato

Instância	$f(\epsilon^+)$	$f(\epsilon^-)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$	g	Tempo computacional (h)	Feixes selecionados
1	126,52	958,64	731,45	109,47	518,16	26,16	1, 2, 4, 6, 7, 8
2	63,10	1.152,8	792,61	109,61	576,60	19,07	1, 2, 5, 7
3	119,80	940,55	689,15	115,23	504,58	219,27 (> 9 dias)	1, 2, 7, 9, 10
4	52,7	1.171,2	682,0	109,9	568,76	101,82 (> 4 dias)	1, 2, 9, 11

Os resultados obtidos (Tabela 2) mostram que o tempo computacional de resolução pelo método *Branch and Bound* é elevado.

3.3 Resultados de *TSrad*

Os resultados dos experimentos usando *TSrad* para as instâncias propostas na Tabela 1 estão apresentados na Tabela 4, considerando a média dos resultados de cinco execuções de cada experimento proposto na Tabela 3. Experiências preliminares levaram a utilização dos parâmetros apresentados na Tabela 3.

Como o número de iterações é relativamente pequeno, o tamanho da lista tabu foi considerado 2. O critério de aspiração considerou que a solução que fosse 10% melhor que a melhor solução até o presente momento satisfazia o critério.

As soluções foram avaliadas usando o modelo (1), com pesos: $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,4$ e $\alpha = \beta = 0,1$. O método de PI foi utilizado para resolver o modelo.

Tabela 3: Experimentos propostos em cada instância de *TSrad*

Experimento	Número de iterações	Tamanho da vizinhança
a	3	3
b	3	5
c	3	10
d	5	3
e	5	5
f	5	10

Tabela 4: Média de resultados de *TSrad*

Instância	Experimento	$f(\epsilon^+)$	$f(\epsilon^-)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$	g	Desvio da solução ótima (%)	Tempo computacional (h)	% de melhoria em tempo computacional em relação ao método exato
1	a	129,82	958,78	728,71	110,47	519,36	0,23	0,53	97,96
	b	129,64	956,15	741,08	108,39	519,26	0,21	0,89	96,58
	c	126,52	958,65	731,46	109,47	518,16	0,00	1,91	92,68
	d	128,80	957,85	749,50	105,33	520,14	0,38	0,68	97,39
	e	126,72	958,92	730,68	108,47	518,17	0,00	1,17	95,49
	f	126,52	958,65	731,46	109,47	518,16	0,00	2,69	89,69
2	a	64,42	1,157,22	812,08	144,64	584,33	1,34	0,44	97,70
	b	65,58	1,145,88	833,84	106,44	578,61	0,34	0,80	95,82
	c	61,26	1,145,42	841,14	119,58	578,74	0,37	1,55	91,86
	d	57,06	1,150,72	938,50	112,82	588,24	2,02	0,93	95,14
	e	61,54	1,150,84	811,44	111,32	577,23	0,11	1,59	91,67
	f	66,50	1,140,36	838,12	112,96	577,85	0,22	2,74	85,66
3	a	96,92	1,027,63	790,31	107,66	539,62	6,94	0,66	99,70
	b	111,87	987,89	699,49	119,38	521,79	3,41	0,91	99,58
	c	118,18	952,50	720,09	115,04	511,79	1,43	1,87	99,14
	d	88,05	1,026,11	786,48	125,96	536,91	6,41	1,05	99,52
	e	111,97	990,43	747,54	116,45	527,36	4,51	1,62	99,26
	f	119,05	941,17	691,90	115,90	504,87	0,06	3,11	98,58
4	a	60,06	1,144,96	1,038,48	148,84	600,75	5,62	0,54	99,47
	b	65,10	1,067,18	1,093,02	152,22	577,44	1,53	0,93	99,08
	c	61,38	1,126,36	873,84	116,08	574,09	0,94	1,85	98,17
	d	61,94	1,137,84	892,76	114,42	580,62	2,09	0,98	99,03
	e	62,52	1,142,50	876,70	108,24	580,51	2,06	1,29	98,73
	f	51,62	1,165,98	718,78	143,62	573,29	0,79	3,12	96,93

Comparando com os resultados do método exato, apresentados na seção 3.2, observa-se que em todos os casos o tempo computacional de *TSrad* é significativamente menor.

Além disso, na instância 1, os experimentos (c) e (f) atingiram a solução ótima em todas as execuções. Nas outras instâncias, os melhores resultados foram obtidos nos experimentos (e), (f) e (f), para as instâncias 2, 3 e 4, respectivamente, com um pequeno desvio para o ótimo de : 0,11%, 0,06% e 0,79%.

Os resultados apresentados na Tabela 4 mostram que nos experimentos com maior tamanho de vizinhança apresentam melhores resultados. Esta melhoria somente não acontece na instância 2.

Por outro lado, o incremento no número de iterações apresenta melhores resultados em 58% dos casos, entre 12 possíveis comparações. Logo, pode-se observar que o tamanho da vizinhança provavelmente é mais importante no processo de convergência de *TSrad* para este estudo de caso.

Especialmente nas instâncias 3 e 4, que utilizam 12 feixes disponíveis (logo tem o maior número de possíveis soluções nas instâncias propostas neste trabalho), é evidente a importância da escolha dos parâmetros para o processo de convergência.

4 CONCLUSÃO

Este trabalho propõe a metodologia *TSrad*, para selecionar feixes e determinar a distribuição de dose para os respectivos feixes selecionados. Ainda descreve uma comparação dos resultados da metodologia proposta com os do método exato apresentado por Gevert et al. (2013).

Os experimentos foram conduzidos para avaliar e comparar a performance da metodologia proposta e o método exato quanto à solução e quanto ao tempo computacional. A matheurísticas *TSrad* apresentou soluções com pequeno desvio da solução ótima em tempo computacional muito menor ao do método exato.

Devido a importância observada dos parâmetros de entrada de *TSrad* (tamanho da vizinhança e número de iterações), mais experimentos podem ser testados para avaliar o melhor conjunto de parâmetros. Outra

opção é a proposta de uma metodologia menos dependente de parâmetros, como é o caso da BT.

Para trabalhos futuros, o uso de mais de um corte de TC é fundamental para aproximação da técnica à realidade dos planejamentos de radioterapia.

REFERÊNCIAS

- Acosta, R. Brick, W. Hanna, A. Holder, A. Lara, D. Mcquilen, G. Nevin, D. Uhlig, P. and Salter, B. Radiotherapy optimAI Design: An Academic Radiotherapy Treatment Design System. *Operations Research/Computer Science Interfaces*. 47:401-425, 2009.
- Breedveld, S. Towards Automated Treatment Planning in Radiotherapy: A Mathematical Approach to Automated and Integrated Multi-Criterial Optimization of Beam Angles and IMRT Fluence Profiles. *Erasmus University Rotterdam, The Netherlands*, 2013.
- Gevert, V.G. Obal, T.M. Volpi, N.M.P. and Wilhelm, V.E. Um modelo de otimização integrado para os problemas da escolha de feixes de radiação e do mapa de fluência em radioterapia. *Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional, XLV, 2013. Natal/RN. Anais. Sociedade Brasileira de Pesquisa Operacional*, 2013.
- Glover, F. Tabu search - Part I. *ORSA J. Comput*, 1989.
- Goldbarg, M.C. Algoritmo evolucionário para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal 3D. *Pesquisa Operacional*. 29: 239-267, 2009.
- Obal, T.M. Volpi, N.P. and Miloca, S.A. Multiobjective approach in plans for treatment of cancer by radiotherapy. *Pesquisa Operacional*. 33:269-282, 2013.
- Obal, T.M. Florentino, H.O. Gevert, V.G. Jones, D.F. Ouelhadj, D. Volpi, N.M.P. and Wilhelm, V.E. A metaheuristic for the selection of beam directions and dose distribution in Radiotherapy Planning. *Journal of Physics: Conference Series*. 616, 2015.
- Romeijn, H.E. Ahuja, R.K. Dempsey, J.F. and Kumar, A. A New Linear Programming Approach to Radiation Therapy Treatment Planning Problems. *Operations Research*. 54:201-216, 2006.
- Shao, L. Multiple Objective Linear Programming in Radiotherapy Treatment Planning. *Thesis of doctor*. Department of Engineering Science, School of Engineering, University of Auckland, 2008.
- Talbi, E.G. Metaheuristics: from desing to implementation. *John Wley & Sons, New Jersey*, 2009.
- Viana, R.S. Florentino, H.O. Lima, E.A.B.F. Fonseca, P.R. and Homem, T.P.D. Heterogeneity correction in the construction of optimized planning in radiotherapy using linear programming. *Pesquisa Operacional*. 31:565-578, 2011.
- Voet, P.W.J. Automation of contouring and planning in radiotherapy. *Erasmus University Rotterdam, The Netherlands*, 2014.

APÊNDICE B - Matheuristic $TSrad$ for the selection of beams direction and dose distribution
in Radiotherapy Planning

Resumo apresentado no congresso: 27th European Conference on Operational Research,
Galsgow/UK, 2015.



27th European Conference on Operational Research

12-15 July 2015
University of Strathclyde



Home
Abstract submission
Topic keywords
Streams
F.A.Q.
Program
My Program
Help

► View abstract

Welcome, Thalita Obal.

Logout
Edit profile

Matheuristic TSrad for the selection of beams directions and dose distribution in Radiotherapy Planning

Invited abstract in session **WA-84: Operations Research in Medicine**, stream **Health Care Management**.

Area: OR in Health, Life Sciences & Sports

Wednesday, 9:00-10:30

Room: Architecture AR403, Level 4

Authors (first author is the speaker)

1. **Thalita Obal**
Federal Technological University of Parana
2. **↑↓ Dylan Jones**
Mathematics, University of Portsmouth
3. **↑↓ Djamila Ouelhadj**
Maths, University of Portsmouth
4. **↑↓ Helenice Florentino**
Bioestatística, IB UNESP
5. **↑↓ NEIDA MARIA PATIAS VOLPI**
Production, UFPR

Abstract

Radiotherapy planning involves the problems of how to position the machine (beams directions problem), and how much dose delivery through each beam (dose distribution problem). This research proposes the matheuristic TSrad, a hybrid search method which combines Tabu Search (TS) and the exact method of Interior Point. TS is used to select the beams directions and Interior Point to solve the dose distribution problem. Each TS solution represents a set of the selected beams from a set of possible ones. The objective function value of each TS's solution is determined by Interior Point method, as proposed by Obal et al. (2013). Computational experiments have been conducted to evaluate the performance of TSrad and its results have been compared to the exact method proposed in Gevert et al. (2013). The case study considered is the prostate cancer, using four instances with different sizes of possible beams to be selected. The experimental results have shown that TSrad has achieved a good quality solution with substantial improvements in computational time.

Gevert V G, Obal T M, Volpi N M P and Wilhelm V E. 2013 Um modelo de otimização integrado para os problemas da escolha de feixes de radiação e do mapa de fluência em radioterapia. SBPO, XLV. Natal/RN. Anais. Sociedade Brasileira de Pesquisa Operacional.

Obal T M, Volpi N P and Miloca S A. 2013 Multiobjective approach in plans for treatment of cancer by radiotherapy. Pesquisa Operacional 33 (2) 269-282.

Keywords

- Medical Applications
- Metaheuristics
- Interior Point Methods

Status: accepted

- **Edit the abstract**
- **Add a co-author:**

Your co-authors must be registered with euro-online.org. To add a co-author to this paper, please make a search using one of the fields below. If your search fails, you will have the possibility to make a minimal registration for your co-author.

APÊNDICE C - A matheuristic for the selection of beam directions and dose distribution in Radiotherapy Planning

Artigo publicado na revista: Journal of Physics: Conference Series 616 (2015), da pesquisa apresentada na conferência: Mini EURO Conference on Improving Healthcare: new challenges, new approaches. Coimbra/Portugal, 2015.

A matheuristic for the selection of beam directions and dose distribution in Radiotherapy Planning

T M Obal^{1,2}, H O Florentino³, V G Gevert¹, D F Jones⁴, D Ouelhadj⁴, N M P Volpi¹, and V E Wilhelm¹

¹Federal University of Paraná, Curitiba/PR, Brazil

²Federal Technological University of Paraná, Guarapuava/PR, Brazil

³Biosciences Institute, UNESP, Botucatu/SP, Brazil

⁴CORL, University of Portsmouth, Portsmouth, United Kingdom

E-mail: thalitaobal@utfpr.edu.br

Abstract. In this paper a matheuristic using a combined Genetic Algorithm (GA) and exact method approach is proposed for selecting the position of the beams and dose distribution in Intensity Modulated Radiotherapy Planning (IMRT). GA selects a set of beams, for which the dose distribution is determined in the process of the GA's evaluation, using an optimisation model that is solved by an Interior Point method. Two instances are used to evaluate the performance of the matheuristic, comparing to the optimum solution, in terms of solution and computation time, found using the exact methodology of Branch and Bound. The results show that the matheuristic is appropriate to this problem in the case study proposed, as it is extremely faster than the exact method and also have reached the optimum solution in several experiments done.

1. Introduction

Radiotherapy is one of the most used kinds of treatment to combat cancer. The idea of the treatment is to determine the necessary dose to reduce, or even kill the tumor, whilst making sure not to affect the surrounding healthy organs.

One of the first optimisation models for the radiotherapy problem was proposed by Bahr et al. [3], in 1968. Thereafter, many improvements have taken place in the fields of radiotherapy and Operational Research, to improve the treatment planning.

However, the success of the treatment planning depends on the experience of the physicist in using a trial-error procedure to solve the following problems.

- How to position the gantry and consequently the beam direction (geometric problem);
- How much dosage to deliver through each beam and sub-beam (dose intensity problem);

These are classical problems in radiotherapy planning and the literature reports some papers that use either exact methodologies or metaheuristics to solve them.

One of the most employed exact method to solve these problems is Interior Point. It was used by Obal et al. [19] to solve the multiobjective model of the dose intensity problem. Romeijn et al. [21] proposed a linear approach for the same problem and discussed the hard restrictions of the problem.



Viana et al. [27] used Interior Point to solve the model proposed by [1] - to the dose intensity problem - adding an heterogeneity correction in the composition of different types of irradiated tissues, based on proportions among their different linear attenuation coefficients.

Voet [32] and Breedveld [5] used the algorithm iCycle, that is an algorithm for integrated, multi-criteria optimization of beam angles and profiles, based on *a priori* defined plan criteria, that is called a “wish-list”, and is solved using Interior Point.

Other approaches use Branch and Bound or Branch and Cut methodologies [17], [25] and [12]. Souza [25] developed an integer optimisation model to solve the beam directions problem and to evaluate the average dose in the organs at risk. The model was solved using a Branch and Cut algorithm. Lim et al. [17] developed a computational approach to optimise the beam directions and fluence map in IMRT. The authors use an iterative procedure trying to improve the computational performance in comparison with the integer model that was solved with the Branch and Cut methodology.

Gevert et al. [12] proposed a single model for the optimisation of the beam directions and the dose intensity. A set of candidate beams is proposed, and the model inserts an upper bound on the number of beams that could be chosen. The choice is made to optimise the delivery dose in each tissue, finding the distribution of the dose in the beams.

The approach to select a limited number of beam directions is very important, because it determines the gantry position, taking into consideration the limited number of beams imposed by the health plan. That is a clinic reality in the Brazilian health system, although is not in some health institutions in other countries, as discussed in [6].

Moreover, some research has used metaheuristics for radiotherapy problems. Petrovic et al. [20] used a case based reasoning system (CBR), that employs a modified DempsterShafer theory to fuse dose plans suggested by the most similar cases retrieved from the case base, intending to find the best selection of dose distribution and beam directions. After each run of the CBR system, the Simulated Annealing algorithm searches for such a combination of weights for which the difference between the doses suggested by the oncologist/system and doses recommended by the extracted similar cases are minimal.

Simulated Annealing is used by Acosta et al. [1], who propose a model that aims to determine the optimum distribution to each radiation beam, and by Aubry et al. [2].

Another approach was proposed by Hou et al. [15] who developed an optimum solution process in two phases: (1) the optimization of the profiles to a certain set of beams; and (2) the selection of an ideal set of beams based on the result of the objective function to the optimization of the profile. A Dynamic Simulation Algorithm was used to solve the first phase and Genetic Algorithms was used in the second phase.

The research proposed in this paper is a matheuristic to solve a goal programming, which is a hybridization between Genetic Algorithm (GA) and Interior Point. GA is proposed to select the beam directions, and Interior Point to solve the dose distribution problem to GA's selected set of beams.

The experiments have been conducted to improve the computation time that the methodology of Gevert et al. [12]. Although their methodology is robust, it could be very expensive in computation time, which is not desirable due the urgent natural of radiotherapy planning.

2. Problem formulation

Conventionally, the IMRT planning is done on a linear accelerator, with the following components: the couch, the gantry and the collimator (Figure 1).

The linear accelerator is an isocentral machine, that means there is a system formed to the plane of the gantry (that could rotated 360 degrees) and the plane of the couch. The central point of this system is called the mechanical isocentre (Figure 1). This point is first marked on the computational tomography (CT) slices of the patient, and after that, some tags are placed

on the body of the patient that serve as reference to position the couch and the gantry. The mechanical isocentre is the base point that represents the centre of the sphere where it is possible to position the beam direction.

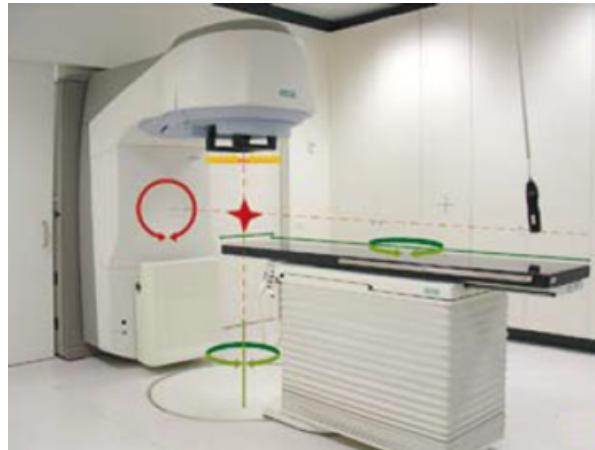


Figure 1. Linear accelerator
[18]

The problem is modeled considering a region of the body obtained by the slice of the CT, as shown in Figure 2. The structures selected are: the tumor, in the prostate region; the organs at risk (noble tissue), represented by the head of femur, rectum and the bladder.

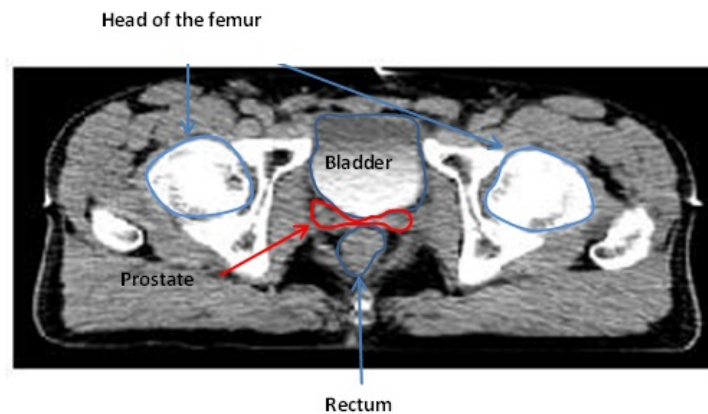


Figure 2. Tomography slice of prostate region

The CT slice is represented by a grid with p pixels, in which each pixel is considered as healthy, noble or tumor tissue.

The central objective of radiotherapy planning is to determine how to design the fluence map so that the dose that reaches the healthy and noble pixels is as small as possible and that the tumor dose is closest to the one prescribed by the Physician.

This is a goal programming problem [16], because it has two clear set of goals: delivery of the necessary dose to the tumor, and least dose possible to the healthy organs. These are mathematical goals and deviation variables should be used, as will be shown in section 3.

The objective of this paper is to develop a matheuristic to find the beam directions and the dose intensity, intending to achieve the treatment goals.

3. Model

Attending to the treatment goals, model (1) is proposed in Obal et al. [19]. This model aims to find the best distribution of the dose for an established set of beams.

$$\left\{ \begin{array}{l} \min f(\theta^+) = \sum_{i=1}^{pn} (\theta_i^+) \quad (a) \\ \min f(\delta^+) = \sum_{i=1}^{ph} (\delta_i^+) \quad (b) \\ \min f(\epsilon^+) = \sum_{i=1}^{pt} (\epsilon_i^+) \quad (c) \\ \min f(\epsilon^-) = \sum_{i=1}^{pt} (\epsilon_i^-) \quad (d) \end{array} \right.$$

subject to

$$\left\{ \begin{array}{l} A_n X = S_n B_n + \theta^+ - \theta^- \quad (e) \\ A_s X = S_s B_s + \delta^+ - \delta^- \quad (f) \\ A_t X = D B_t + \epsilon^+ - \epsilon^- \quad (g) \\ (\theta_i^+), (\theta_i^-), (\delta_i^+), (\delta_i^-), (\epsilon_i^+), (\epsilon_i^-) \geq 0 \end{array} \right. \quad (1)$$

pn , ph and pt are the respective number of noble, healthy and tumor pixels, with $pn+ph+pt = l.c$, and $l \times c$ is the CT slice's size. $X \in \mathbb{R}^{K.m.n}$ represents the emitted dose by each sub-beam, in which $m.n$ is the number of sub-beams in the beam k , with $k = \{1, \dots, K\}$.

The dose delivered to the noble and healthy tissue needs to respect the dose limit: $S_n \in \mathbb{R}$ and $S_s \in \mathbb{R}$, respectively. $D \in \mathbb{R}$ is the dose intensity prescribed by the doctor, that needs to be in the tumor structure. $B_n \in \mathbb{R}^{pn}$, $B_s \in \mathbb{R}^{ph}$ and $B_t \in \mathbb{R}^{pt}$, index each kind of tissue: noble, healthy and tumor, respectively.

$A_n \in \mathbb{R}^{pn \times m.n}$, $A_s \in \mathbb{R}^{ph \times m.n}$ and $A_t \in \mathbb{R}^{pt \times m.n}$ represent the absorption dose in each tissue, by the emitted dose of each sub-beam.

The vectors: $\theta^+ \in \mathbb{R}^{pn}$, $\delta^+ \in \mathbb{R}^{ph}$ and $\epsilon^+ \in \mathbb{R}^{pt}$ represent the deviation of excess dose in the noble, healthy and tumor tissues, respectively; $\epsilon^- \in \mathbb{R}^{pt}$ represent the deviation of deficit dose on the tumor structure; $\theta^- \in \mathbb{R}^{pn}$ and $\delta^- \in \mathbb{R}^{ph}$ are relate to the difference between the dose that arrives in the noble and healthy tissues and its respective bounds.

So, this model has $2.(pn + ph + pt) + K.m.n$ variables and $l.c$ constraints, and aims to find as closer as possible dose D in the tumor structures, which is represented on the functions (c) and (d), and the minimum dose in the noble and health structures, represented in the functions (a) and (b).

The model (1) include the constrains (2) and (3), which aims to determine which beams are optimum to be selected and how much intensity dose in each selected beam is best achieve the optimal radiotherapy plan.

$$\sum_{k=1}^K z_k \leq \eta \quad (2)$$

$$0 \leq X_k \leq M.z_k \quad (3)$$

in which K is the possible number of beam direction; η is the maximum number to be select, with $\eta \leq K$; z_k is a binary variable that represent if the k beam is used or not; and $X_k \in \mathbb{R}^{m.n}$ is the sub-vector of X , that represent just the beam k .

The addition of constraints (2) and (3) to the model (1), results in a mixed integer linear programming model. This leads to more computation time of the exact solution process, because of the problem dimension, as will be show in section 5.1. So that, the Genetic Algorithm (GA) is proposed in this research, that make the selection of the beams to be used.

4. Matheuristic for selection of beam directions and dose distribution

This research proposes a hybrid methodology, that uses GA and mathematical programming exact method. For each set of beams that GA proposes, the dose distribution is determine by an Interior Point method solution to model (1).

Based on the principles of natural selection and genetics [11], [4] [14], the Genetic Algorithm is a metaheuristic that generates near-optimal solutions for optimisation problems. It is used due to its ability to find pragmatic solutions in reasonable computation time.

In this algorithm we propose the individual structure as an array of dimension $1 \times K$ where K is the proposed number of possible angular measurements or beam positions. Each column (gene) carries the information 0 or 1 that represent if that beam direction will be used or not, respectively. Figure 3 illustrates the structure of an individual with 8 possible angles at which the first, third, sixth, seventh and eighth beams were selected to make up the treatment plan.

1	0	1	0	0	1	1	1
---	---	---	---	---	---	---	---

Figure 3. Example of individual

The initial population is generated using a specific number of individuals. All the individuals created in the initialization are feasible and represent the set of beam directions used in the planning.

Then, this initial population is improved using the following steps [10]:

- (i) Fitness evaluation:
The best set of beams is the set which can provide the best possible treatment. The treatment quality is a combination of the set of beams and the dose distribution that it can provide. These problems are dependent, because a better dose distribution depends on the beams selected.
As the beam selection is determined by the GA's individual, the dose distribution problem is solved using model (1) by an Interior Point method, knowing which k -beams will be used. This is the means to evaluate fitness, because better individuals are those which are capable of generating good dose distribution.
The fitness is given by the inverse of the objective function value. A penalty is applied to the infeasible individuals, which hence receive a small fitness.
- (ii) Selection: The selection procedure used is roulette-wheel selection ([13], [14]).
- (iii) Recombination: One position is randomly chosen and it represents the partition in the two parent individuals that will be divided to create the two new offspring. One of the offspring has the first part of the first parent, and second part of the second parent and the other offspring has the first part of the second parent and the second part of the first parent, as showed in the Figure 4.
It is possible that the created offspring is infeasible, this occurs when all the genes are zero or it has more than desired number of ones. In this case, the infeasible chromosome receives a low value of fitness.
If in this step the created chromosome is equal to another, it suffers a migration process, which means that it was thrown away and another feasible chromosome will take its place.

1	0	1	0	0	1	1	1
Parent 1							
0	0	1	0	1	0	0	1
Parent 2							
1	0	1	0	0	0	0	1
Offspring 1							
0	0	1	0	1	1	1	1
Offspring 2							

Figure 4. Example of recombination

- (iv) Mutation: One gene of individual is chosen and its value is changed, meaning that if it is 1 it becomes 0 and if it is 0 it becomes 1.

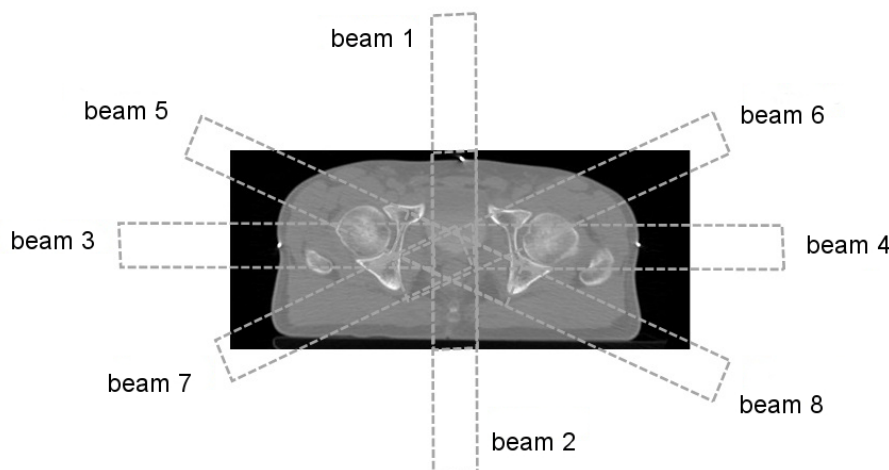
Then, the population is replaced and the steps are repeated until a specified number of generations is reached. The experimental results using this methodology will be presented in section 5.2.

5. Experimental results - a case study

The case study used is the cancer of the prostate region, as shown in Figure 2, using one slice of CT. After pre-processing, the image has 11,319 pixels. This image is obtained in Erasto Gaertner Hospital (Curitiba/PR/Brazil), with the project number being 2042.

The experiments are undertaken for two different instances. The first has a set of 8 possible beam directions, with 10 sub-beams each, and up to 6 beam directions could be chosen. The second has a set of 8 possible beam directions, with 10 sub-beams each, and up to 4 beam directions could be chosen. The possible beams directions for the two instances are shown in Figure 5.

In this configuration, the model (1) has 22,718 variables, and 11,319 constraints.

**Figure 5.** Possible beam directions

Two different solution approaches are used. The first one is the exact methodology, purposed in [12], that will be presented in section 5.1. The exact solution results will be compared to the results obtained by the proposed matheuristic, which will be presented in section 5.2.

The software system Matlab was used, and run on an Intel PC with Core i5 CPU at 1.7 GHz.

5.1. Results of exact methodology

The multiobjective model (1)-(3) is solved with Branch and Bound, using the weighted sum method for the goals, represented on equation (4), with 0.4 as weight to the objective functions (c) and (d), ie $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.4$, and 0.1 as weight to the objective functions (a) and (b), ie $\alpha = \beta = 0.1$. These weights are chosen based on the experiments done in [12]. Two instances are proposed, using 8 possible beams to select up to 6, for the first instance, and 8 possible beams to select up to 4, for the second instance. The solution of these instances are shown on Table 1.

$$\min \quad g = \left(\gamma_1 f(\epsilon^-) + \gamma_2 f(\epsilon^+) + \alpha f(\theta^+) + \beta f(\delta^+) \right) \quad (4)$$

Table 1. Results by the exact methodology

Instance	$f(\epsilon^+)$	$f(\epsilon^-)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$	g	Computation time		Beams selected
						seconds	hours	
1	126.52	958.64	731.45	109.47	518.16	94,183	26.16	1, 2, 4, 6, 7, 8
2	63.10	1,152.8	792.61	109.61	576.60	68,658	19.07	1, 2, 5, 7

As presented by Table 1, this methodology is expensive in computational time. The matheuristic proposed which is a hybridisation of GA and Interior Point is used to compare the optimum result obtained with the exact method, and the experimental results are shown in the next section.

5.2. Results of matheuristic

The matheuristic described in section 4 is used for the same instances proposed in section 5.1. For each instance described in Table 2, we run 5 times the experiments, in which the process of selection selects 80% of the individuals, and the mutation probability is 5%.

Table 2. Instances proposed

Instance	Experiment	Number of generation	Population size
1	a	10	5
	b	10	10
	c	5	5
	d	5	10
	e	5	15
2	a	10	5
	b	10	10
	c	5	5
	d	5	10
	e	5	15

In the fitness evaluation, the model (1) is used in the same scenario as in 5.1, with weights: $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.4$ and $\alpha = \beta = 0.1$. To solve it, the Interior Point methodology is used, and the results obtained are shown on Table 3.

Table 3 presents the average results for each instance over the five runs, in terms of: objective function for each deviation dose, the weighted sum of the functions (represented by g), the average computation time, the percentage improvement in computation time relative to the exact method and the average number of generations to convergence.

Table 3. Average results of GA

Instance	Experiment	$f(\epsilon^+)$	$f(\epsilon^-)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$	g	Computational time		% improvement in computation time relative to the exact method	Generation of convergence
							seconds	hours		
1	a	103.62	1,035.76	782.90	113.75	545.42	9,536.17	2.65	89.88	*3
	b	118.22	986.74	754.93	105.27	528.00	17,475.13	4.85	81.45	5* ¹
	c	103.03	1,029.03	790.71	113.44	543.24	4,248.06	1.18	95.49	4* ¹
	d	116.25	1,005.93	738.00	130.11	535.69	10,240.89	2.84	89.13	3* ¹
	e	127.23	960.27	738.89	107.41	519.63	18,524.20	5.14	80.34	6* ²
2	a	64.04	1,142.47	904.99	117.97	584.90	7,027.90	1.95	89.77	*3
	b	67.25	1,133.00	951.90	115.34	586.82	19,307.37	5.36	71.88	*3
	c	69.57	1,156.31	814.72	233.74	595.20	3,448.84	0.96	94.98	*3
	d	67.03	1,153.32	821.95	134.17	583.75	6,913.31	1.92	89.94	1* ¹
	e	69.70	1,128.30	914.33	109.09	581.54	9,795.16	2.72	85.74	1* ¹

*¹ Generation of the only convergence case.

*² Average in 2 times that it converges.

*³ Does not converge.

Table 4. Best results of GA

Instance	Experiment	$f(\epsilon^+)$	$f(\epsilon^-)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$	g	Computational time		% improvement in computation time relative to the exact method
							seconds	hours	
1	a	127.52	960.00	727.54	104.45	518.21	13,887.71	3.86	85.25
	b	126.52	958.64	731.45	109.47	518.16	19,505.65	5.42	79.28
	c	126.52	958.64	731.45	109.47	518.16	2,516.54	0.70	97.32
	d	126.52	958.64	731.45	109.47	518.16	8,646.93	2.40	90.82
	e	126.52	958.64	731.45	109.47	518.16	19,105.17	5.31	79.71
2	a	59.15	1,147.91	839.71	113.91	578.19	5,389.03	1.50	92.15
	b	65.80	1,119.33	965.27	104.14	580.99	16,638.87	4.62	75.77
	c	73.75	1,159.38	828.27	101.12	586.19	3,549.91	0.99	94.83
	d	63.10	1,152.84	792.61	109.61	576.60	7,496.09	2.08	89.08
	e	63.10	1,152.84	792.61	109.61	576.60	10,099.94	2.80	85.29

The results on Table 3 show that the matheuristic reaches the optimum value in 20% of the experiments, for the first instance, and 8%, for the second one.

Table 4 presents the best solution of each experiment in each instance. In the first instance, just one experiment do not reach the optimum, but has a quite small deviation to it (0.01%). In the second instance, for the five experiments done, three do not achieve the optimum, and have, on average, 0.9% deviation.

Both instances present better results using 5 generations and 15 population size, with 0.28% average deviation to the optimum, in the first instance, and 0.85%, in the second. The worst result has average 5.26% deviation to the optimum, in the first instance, and 3.22%, in the second.

The improvement in terms of computational time is very substantial, considering that it is between 80.34% and 95.49%, in the first instance, and between 71.88% and 94.98%, in the second, as presented on Table 3.

Even with a small number of generation, the results are impressive, whereas the experiments that converge have done it in less than 6 generations.

The population size is important to the convergence process, because better results are found with its increase, but have the disadvantage of also increase the computational time.

The presented instances shows the quality of the matheuristic to solve the combined beams selection and dose distribution problem in radiotherapy planning. It is faster than the exact

method and finds the global optimum or very close to it in many executions done. More experiments in terms of crossover and mutation process could be conducted in order to improve the GA in this case study. Accordingly, other instances could be tried.

6. Conclusion

The planning of radiotherapy is a process that could be improved with operational research techniques. This paper introduces a methodology to find the beam directions for a set of possible beams to be chosen, and the optimum distribution dose for the selected set of beams.

We have conducted experiments to evaluate the performance of the proposed matheuristic in terms of the solution quality and computation time, comparing it to the exact method. The matheuristic results obtained a great improvement in computation time, and good quality solutions.

Although the matheuristic has achieved a substantial improvement in computation time, we still believe that it could be further improved by using a single population metaheuristics. So, a future work is to investigate other single solution metaheuristics to solve the problems of beam directions and dose distribution, with the intent to improve the computation time of the matheuristic proposed in this paper.

Inclusion of non-coplanar beams with CT 3D configuration is also crucial to the possibility of the use of these methodologies in radiotherapy planning in hospitals.

Acknowledgments

We acknowledge the collaboration of the staff of the radiotherapy Erasto Gaertner Hospital, Curitiba/Paraná/Brazil, having project number 2042 approved by the Committee of Ethics in Research.

Thalita Monteiro Obal gratefully acknowledges financial support from CAPES-Brazil.

References

- [1] Acosta R, Brick W, Hanna A, Holder A, Lara D, Mcquilen G, Nevin D, Uhlig P and Salter B. 2009 Radiotherapy optimAl Design: An Academic Radiotherapy Treatment Design System. *Operations Research/Computer Science Interfaces* **47** 401-425
- [2] Aubry J, Beaulieu F, Sevigny C, Beaulieu L and Tremblay D. 2006 Multiobjective optimization with a modified simulated annealing algorithm for external beam radiotherapy treatment planning. *Medical Physics* **33** 4718-29.
- [3] Bahr G K, Kereiakes J G, Horwitz H, Finney R, Galvin J and Goode, K. 1968 The method of linear programming applied to radiation treatment planning. *Radiology* **91** 686-693.
- [4] Bremermann H J. 1958 The evolution of intelligence. The nervous system as a model of its environment. Technical Report No. 1, Department of Mathematics, University of Washington, Seattle, WA.
- [5] Breedveld S. 2013. *Towards Automated Treatment Planning in Radiotherapy: A Mathematical Approach to Automated and Integrated Multi-Criterial Optimization of Beam Angles and IMRT Fluence Profiles*. Erasmus University Rotterdam, The Netherlands.
- [6] Breedveld S, Storch P R, Voet P W J and Heijmen B J M. 2012 iCycle: integrated, multi-criterial beam angle and profile optimization for generation of coplanar and non-coplanar IMRT plans *Medical Physics* **39** (2) 951-963
- [7] Breedveld S, Storch P R and Heijmen B J M. 2009 The equivalence of multi-criteria methods for radiotherapy plan optimization *Physics in Medicine and Biology* **54** 7199-7209
- [8] Breedveld S, Storch P R, Keijzer M and Heijmen B J M. 2007 Automated adjustment of voxel-dependent importance factors in inverse planning *Proceedings of the XVth International Conference for the Use of Computers in Radiation Therapy (Toronto, Canada)* **1** 232-236
- [9] Breedveld S, Storch P R, Keijzer M and Heijmen B J M. 2006 Fast, multiple optimizations of quadratic dose objective functions in IMRT *Physics in Medicine and Biology* **51** 3569-3579
- [10] Burke E K and Kendall G. 2005 *Search Methodologies: introductory Tutorials in Optimization and Decision Support Techniques*. Springer, United States.
- [11] Fraser A S. 1957 Simulation of genetic systems by automatic digital computers. II: Effects of linkage on rates under selection, *Austral. J. Biol. Sci.* 10:492:499.

- [12] Gevert V G, Obal T M, Volpi N M P and Wilhelm V E. 2013 Um modelo de otimização integrado para os problemas da escolha de feixes de radiação e do mapa de fluência em radioterapia. Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional, XLV, 2013. Natal/RN. *Anais. Sociedade Brasileira de Pesquisa Operacional*.
- [13] Goldberg D E. 1989. Genetic Algorithms in Search Optimization and Machine Learning, *Addison-Wesley*, Reading, MA.
- [14] Holland J H. 1975. *Adaption in Natural and Artificial Systems*. University of Michigan Press, Ann Arbor, MI.
- [15] Hou Q, Wang J, Chen Y and Galvin, M. 2003 Beam orientation optimization for IMRT by a hybrid method of the genetic algorithm and the simulated dynamics. *Med. Phys.* **30** 23607.
- [16] Jones D. and Tamiz, M. 2010 *Practical Goal Programming*. International Series in Operations Research & Management Science **141** Springer.
- [17] Lim G, Choin J and Mohan R. 2008 Iterative solution methods for beam angle and fluence map optimization in intensity modulated radiation therapy planning. *OR Spectrum* **30** 289-309.
- [18] Lopes M C. 2007 Um século de terapia com radiação *Gazeta de Física* **30** 3 Coimbra
- [19] Obal T M, Volpi N P and Miloca S A. 2013 Multiobjective approach in plans for treatment of cancer by radiotherapy. *Pesquisa Operacional* **33** (2) 269-282.
- [20] Petrovic S, Mishra N and Sundar S. 2011 A novel case based reasoning approach to radiotherapy planning. *Expert Systems with Applications* **38** 1075910769.
- [21] Romeijn H E, Ahuja R K, Dempsey J F and Kumar A. 2006 A New Linear Programming Approach to Radiation Therapy Treatment Planning Problems. *Operations Research*, **54** (2) 201-216.
- [22] Rossi L, Breedveld S, Heijmen B, Voet P, Lanconbelli N and Aluwini S. 2012 On the beam direction search space in computerized non-coplanar beam angle optimization for IMRT - prostate *Physics in Medicine and Biology* **57** 5441-5458
- [23] Shao L. 2008. Multiple Objective Linear Programming in Radiotherapy Treatment Planning Thesis of doctory, Department of Engineering Science, School of Engineering, University of Auckland.
- [24] Song X, Petrovic S and Sundar S. 2007 A Case-Based Reasoning Approach to Dose Planning in Radiotherapy, Workshop Proceedings, *The Seventh International Conference on Case-Based Reasoning ICCBR 07*, Belfast, Northern Ireland, 348-357.
- [25] Souza W D, Meyer R R and Shi L. 2004 Selection of beam orientations in intensity-modulated radiation therapy using single-beam indices and integer programming. *Phys Med Biol.* **49** (15) 3465-81.
- [26] Talbi E G. 2009 Metaheuristics: from desing to implementation. *John Wley & Sons*, New Jersey.
- [27] Viana R S, Florentino H O, Lima E A B F, Fonseca P R and Homem T P D. 2011 Heterogeneity correction in the construction of optimized planning in radiotherapy using linear programming *Pesquisa Operacional* **31** (3) 565-578.
- [28] Voet P W J, Breedveld S, Dirkx M L P, Levendag P C and Heijmen B J M. 2012 Integrated multicriterial optimization of beam angles and intensity profiles for coplanar and noncoplanar head-and-neck IMRT and implications for VMAT *Medical Physics* **39** (8) 4858-65 .
- [29] Voet P W J, Dirkx M L P, Breedveld S, Fransen D, Levendag P C and Heijmen B J M. 2013 Toward fully automated multicriterial plan generation: a prospective clinical study *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **85** (3): 866-72.
- [30] Voet P W J, Dirkx M L P, Breedveld S and Heijmen B J M. 2013 Automated generation of IMRT treatment plans for prostate cancer patients with metal hip prostheses: comparison of different strategies *Medical Physics* **40** (7) 071704.
- [31] Voet P W J, Dirkx M L P, Breedveld S, AL-Mamgani A, Incrocci L and Heijmen B J M. 2014 Fully automated volumetric modulated arc therapy plan generation for prostate cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **88** (5) 1175-79.
- [32] Voet P W J. 2014. *Automation of contouring and planning in radiotherapy*. Erasmus University Rotterdam, The Netherlands.

APÊNDICE D - Um modelo de otimização integrado para os problemas da escolha de feixes de radiação e do mapa de fluência em radioterapia

Trabalho completo publicado nos anais do evento: XLV Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional, Natal/Brasil, 2013.

Um modelo de otimização integrado para os problemas da escolha de feixes de radiação e do mapa de fluência em radioterapia

Neida Maria Patias Volpi

Universidade Federal do Paraná - Centro de Estudos de Engenharia Civil - CESEC
Programa de Pós-Graduação de Métodos Numéricos em Engenharia
Centro Politécnico - Jardim das Américas - Curitiba - Paraná
neida@ufpr.br

Thalita Monteiro Obal

Universidade Federal do Paraná - Centro de Estudos de Engenharia Civil - CESEC
Programa de Pós-Graduação de Métodos Numéricos em Engenharia
Centro Politécnico - Jardim das Américas - Curitiba - Paraná
Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) - Campus Guarapuava
Rua Presidente Zacarias de Góes, 875, Guarapuava - Paraná
thalitaobal@utfpr.edu.br

Vania Gryczak Gevert

Universidade Federal do Paraná - Centro de Estudos de Engenharia Civil - CESEC
Programa de Pós-Graduação de Métodos Numéricos em Engenharia
Centro Politécnico - Jardim das Américas - Curitiba - Paraná
vaniagg2@hotmail.com

Volmir Eugênio Wilhelm

Universidade Federal do Paraná - Centro de Estudos de Engenharia Civil - CESEC
Programa de Pós-Graduação de Métodos Numéricos em Engenharia
Centro Politécnico - Jardim das Américas - Curitiba - Paraná
volmir@ufpr.br

Resumo

Neste trabalho é apresentado uma abordagem computacional para otimizar o número de feixes de radiação e mapas de fluência em planejamento de radioterapia de conformacional 3D. É um auxílio à tomada de decisão no planejamento da radioterapia, visto que reduz o tempo de planejamento, melhora o desempenho do tratamento, assim como a futura qualidade de vida do paciente. Para dar apoio ao trabalho, a pesquisa contou com o envolvimento de profissionais do Hospital Erasto Gaertner, de onde foram obtidos dados referentes aos pacientes, necessários à pesquisa. Foram realizados testes relativos ao número de feixes a serem escolhidos de um conjunto de feixes candidatos. A programação inteira mista é utilizada para encontrar um conjunto Pareto ótimo de feixes e seus mapas de fluência correspondentes.

PALAVRAS-CHAVE: Programação inteira mista, Modelagem multiobjetivo, Radioterapia Conformacional 3D.

SA - PO na Área de Saúde.

Abstract

In this work a computational approach is presented to optimize the number of radiation beams and fluency maps in planning of 3D conformational radiotherapy. It is an aid to the socket of decision in the planning of the radiotherapy, because it reduces the time of planning, it improves the acting of the treatment, as well as the future quality of the patient's life. To give support to the work, the research has counted with the involvement of the professionals of the Hospital Erasto Gaertner involvement, where data needed for research were obtained. Relative tests were accomplished regarding the number of beams to be chosen among a set of candidate beams. A mixed integer programming is used to find a set of Pareto optimal beams and their corresponding fluency maps.

KEYWORDS: Mixed integer programming, Multiobjective modeling, 3D Conformal Radiotherapy.

SA - PO in health.

1 Introdução

Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (Inca), o Brasil em 2013 terá mais de 500 mil novos casos de diagnósticos de algum tipo de câncer. Para combater este mal, uma das técnicas empregadas na atualidade é a radioterapia, que utiliza radiação ionizante no tratamento dos pacientes diagnosticados com câncer, cujo objetivo é a eliminação das células do tumor e preservação das células saudáveis.

Dentre as modalidades de radioterapia, a conformacional tridimensional, ou radioterapia conformal 3D, permite que o feixe que incide retangular sobre um paciente quando tratado de forma convencional, seja modelado de acordo às particularidades geométricas de cada tumor ou órgão a ser tratado, nas mais variadas angulações.

O planejamento do tratamento é abordado em três fases: um planejador (físico-médico) usa algum software de imagem para selecionar visualmente feixes, ou campos, que parecem promissores. A quantidade de radiação (fluência) a ser entregue ao longo destes feixes pode ser decidido por uma rotina de otimização, e o tratamento resultante é julgado analisando as imagens que evidenciam a distribuição de dose no organismo ou por meio de curvas de isodose. Se o tratamento é inaceitável, a coleção de feixes é atualizado e novas fluências são calculadas. Esta abordagem de tentativa-e-erro pode levar horas e até mesmo dias para preparar um plano para um paciente.

O plano de tratamento radioterápico conta com modernos equipamentos, os aceleradores lineares. Estes aparelhos, em conjunto com softwares, são de grande ajuda na realização de um plano terapêutico ao permitirem a manipulação de imagens e a simulação dos efeitos de um esquema de tratamento. Porém, os softwares não realizam processos automáticos de otimização.

Desta forma, a utilização de ferramentas que sejam capazes de gerar conjuntos de soluções otimizadas em relação ao impacto em áreas atingidas pela radiação é de grande ajuda ao planejador.

O presente trabalho busca estudar e desenvolver um modelo de representação matemática para o problema da intensidade de dose e a escolha de feixes no planejamento do tratamento de câncer por radioterapia conformacional 3D. Para isto, estruturou-se da seguinte maneira: a revisão de literatura é apresentada na seção 2, mostrando o estado da arte do problema em estudo, a justificativa e objetivo da abordagem proposta. Em seguida, a formulação do problema é apresentada na seção 3, descrevendo o modelo multiobjetivo. Os resultados da aplicação a um estudo de caso são mostrados e discutidos na seção 4. A seção 5 consta das considerações desta modelagem e propostas para trabalhos futuros.

2 Revisão de literatura

O sucesso do tratamento depende de um bom planejamento. Para um planejamento eficaz, técnicas matemáticas estão sendo utilizadas com o objetivo de maximizar a radiação no tumor e minimizar a radiação nas regiões vizinhas. Para isto, modelos de programação linear tem sido ótimas ferramentas para auxiliar a construção dos planos de tratamento por radioterapia.

Neste contexto, a radioterapia conformacional 3D, sob o ponto de vista matemático, envolve situações em que problemas de otimização multiobjetivo de grande porte aparecem, conforme enumerado a seguir:

- O problema geométrico;
- O problema da intensidade da dose;
- O problema da abertura das lâminas do colimador.

Os três problemas tem o objetivo central de fornecer a dose necessária para eliminar o tumor, atingindo a menor área, com a menor dose possível nos tecidos nobres e saudáveis. Várias abordagens e técnicas de solução diferentes são encontradas na literatura para os três problemas.

O problema geométrico é tratado por Goldbarg (2009) e Araújo (2010), que aplicam métodos heurísticos na busca de solução para o modelo multiobjetivo.

Para o problema da intensidade de dose, Holder (2003) propõe um modelo que visa determinar a distribuição ótima por campo de radiação. A partir deste modelo, Viana (2010) e Shao (2008) sugerem alterações, sendo que Viana resolve-o pelo método de ponto interior e Shao (2008) estende a uma abordagem tridimensional. Obal (2011) apresenta uma abordagem multiobjetivo para o problema da intensidade de dose em radioterapia conformacional 3D.

O terceiro problema procura estabelecer a melhor abertura das lâminas em colimadores multilâminas de modo a tomar a forma do tumor, atingindo assim a menor quantidade de tecidos saudáveis e nobres. Este problema é matematicamente abordado por Cambazard (2009). A ideia é a de ajustar o colimador multilâminas de modo que as diferentes partes da anatomia recebam quantidades variáveis de radiação. Ao combinar vários feixes de várias orientações, espera-se entregar uma dose uniforme ao tumor, poupando os órgãos circunvizinhos e tecidos saudáveis.

Enquanto as vantagens de tratamento de um colimador são evidentes, o colimador multilâminas aumenta significativamente a complexidade de concepção do tratamento, uma vez que fornece a capacidade para controlar as subdivisões pequenas do feixe. Isto é realizado pela divisão do campo aberto em subfeixes, cujo tamanho é determinado pelo colimador.

Embora as lâminas se movam continuamente, dividir horizontalmente o campo aberto para aproximar o movimento contínuo é um plano de tratamento que tem um valor único para cada subfeixe retangular. O padrão de exposição formado pelos subfeixes é uma área ativa de pesquisa, ou seja, o de decidir a melhor forma de ajustar o colimador para alcançar o padrão de fluência de forma tão eficiente quanto possível.

Tendo em vista os problemas que surgem no processo de planejamento do tratamento de radioterapia conformacional 3D, o melhoramento e proposta de algoritmos de otimização são necessários.

Outra característica dos problemas envolvidos no planejamento do tratamento de câncer por radioterapia é que o processo de visualização das imagens envolve matrizes de grande porte. Por exemplo, Acosta et. al (2008) trabalha com uma matriz que envolve $1,3 \cdot 10^{11}$ elementos.

Neste trabalho, a abordagem proposta é para os problemas geométrico e de intensidade de dose, tratando-os de forma integrada.

3 Formulação do modelo

A radiação é fornecida por meio da imobilização de um paciente sobre uma mesa horizontal, em torno da qual o acelerador linear, capaz de produzir um feixe de radiação, pode ser rotacionado. A mesa pode ser movida verticalmente e horizontalmente. O acelerador linear é capaz de rotacionar 360 graus em torno do paciente, embora algumas posições não são permitidas, devido ao potencial de colisão. Um ponto chamado isocentro é determinado na anatomia do paciente, que servirá de referência para todo o planejamento.

Supondo que se tenha um conjunto de k feixes de radiação previamente definidos, o problema é modelado considerando uma região do corpo humano obtido de um corte de imagem tomográfica, como o apresentado na Figura 1, onde as estruturas de interesse selecionadas representam um tumor localizado na próstata e os tecidos críticos são as cabeças de fêmur, o reto e a bexiga. Os demais tecidos são considerados saudáveis.

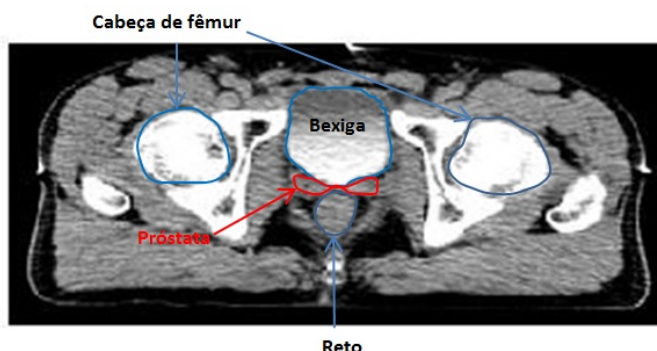


Figura 1: Corte Tomográfico da Região da Próstata

Esta região é representada por uma rede de p pixels, em que cada pixel é considerado parte do tecido saudável, nobre ou do tumor.

O modelo matemático foi adaptado de Obal (2011), descrito a seguir com acréscimo da restrição (7). O modelo propõe a otimização do mapa de fluência, acrescentando de forma integrada a escolha dos feixes.

O objetivo do modelo é determinar:

- quais feixes serão selecionados dentre um conjunto pré-estabelecido de candidatos, sendo fixado o número máximo de feixes a serem escolhidos;
- a quantidade de dose a ser emitida pelo feixe de radiação, k , isto é, os valores de x_k , restrita a limites de dose para cada tipo de tecido e considerando a atenuação sofrida pela dose emitida devido a diversos fatores, considerados em uma matriz $A_{I \times C}^k$.

A determinação da dose emitida de cada campo de radiação x_k deve ser de tal maneira que a dose que chega aos pixels saudáveis e nobres seja a mínima possível e que a dose no tumor seja a mais próxima da prescrita pelo médico. Seja x_k a dose emitida pelo campo k . A dose que chega aos pixels nobres e saudáveis deve respeitar os limites superiores de dose S_n e S_s , respectivamente. A constante D é a quantidade de dose que deverá chegar ao tumor.

As funções objetivo e as restrições do problema são apresentadas em (1).

$$\begin{cases} \min f(\theta^+) = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\theta_{ij}^+) \\ \min f(\delta^+) = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\delta_{ij}^+) \\ \min f(\epsilon^+) = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\epsilon_{ij}^+) \\ \min f(\epsilon^-) = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\epsilon_{ij}^-) \end{cases}$$

sujeito a

$$\begin{cases} \sum_{k=1}^m x_k A_n^k = S_n B_n + \theta^+ - \theta^- \\ \sum_{k=1}^m x_k A_s^k = S_s B_s + \delta^+ - \delta^- \\ \sum_{k=1}^m x_k A_t^k = D B_t + \epsilon^+ - \epsilon^- \\ \sum_{k=1}^m z_k \leq \eta \\ 0 \leq x_k \leq M \cdot z_k \\ (\theta_{ij}^+), (\theta_{ij}^-), (\delta_{ij}^+), (\delta_{ij}^-), (\epsilon_{ij}^+), (\epsilon_{ij}^-) \geq 0 \\ z_k \in \{0, 1\} \end{cases} \quad (1)$$

em que θ^+ , δ^+ e ϵ^+ são matrizes de ordem $l \times c$ que representam desvios de dose excedente nos pixels referentes aos tecidos nobres, saudáveis e de tumor, respectivamente. Já a matriz ϵ^- representa os desvios de dose deficitária nos pixels de tumor; θ^- e δ^- se referem à diferença de dose que chega aos pixels nobres e saudáveis em relação ao limite máximo de dose nos referidos tecidos.

Como se deseja obter a mínima dose nos pixels nobres e saudáveis, duas funções objetivo consistem em minimizar os desvios de dose excedente nos pixels de tecidos nobres e saudáveis. Além disso, como se deseja que a dose que chega ao tumor seja a mais próxima da prescrita pelo médico, o terceiro e quarto objetivo são minimizar as matrizes de desvios de dose de excesso e de falta de dose no tumor.

Além disso, B_n , B_s e B_t são matrizes $l \times c$ que indexam os pixels nobres, saudáveis e de tumor respectivamente; A_n^k e A_s^k e A_t^k são matrizes $l \times c$ que representam a absorção de dose nos pixels nobres, saudáveis e de tumor, respectivamente, para cada feixe k ; l e c são, respectivamente, o número de linhas e colunas na discretização da imagem de tomografia computadorizada.

A restrição de número de feixes é descrita em (2), conforme Lim (2007).

$$\sum_{k=1}^m z_k \leq \eta \quad (2)$$

em que m é o número de feixes candidatos e η é o número máximo de feixes a serem escolhidos.

Para o cálculo dos valores de x_k , é necessário saber se aquele feixe será utilizado ou não, então a restrição de condição é imposta por (3).

$$0 \leq x_k \leq M \cdot z_k \quad (3)$$

em que, M é um limite superior para as variáveis x_k , e depende do colimador.

O método a ser utilizado para obtenção da fronteira de Pareto no problema é o método da função ponderada (Deb (2009)). Sendo assim, a função objetivo fica descrita como em (4).

$$\min \left(\alpha \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\theta_{ij}^+) + \beta \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\delta_{ij}^+) + \gamma_1 \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\epsilon_{ij}^-) + \gamma_2 \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\epsilon_{ij}^+) \right) \quad (4)$$

em que α, β, γ_1 e γ_2 são os pesos relacionados às respectivas matrizes de desvio de dose θ^+ , δ^+ , ϵ^- e ϵ^+ .

Para obtenção de soluções Pareto-Ótimo, resolveu-se iterativamente o problema considerando diferentes vetores de pesos positivos.

4 Um estudo de caso

O modelo matemático abrange qualquer região do organismo. Para um estudo de caso será aplicado à região da próstata. Foi considerado um tratamento que utiliza oito ângulos candidatos e também com variações de escolha de número máximo de feixes de radiação.

Os limites superiores de dose considerados para os tecidos nobres e saudáveis, respectivamente, foram $S_n = 45$ Gy e $S_s = 50$ Gy, e a dose que deve chegar ao tumor $D = 60$ Gy que são doses usuais num tratamento de câncer de próstata.

A imagem de referência é apresentada na Figura 2 com os oito feixes previamente definidos.

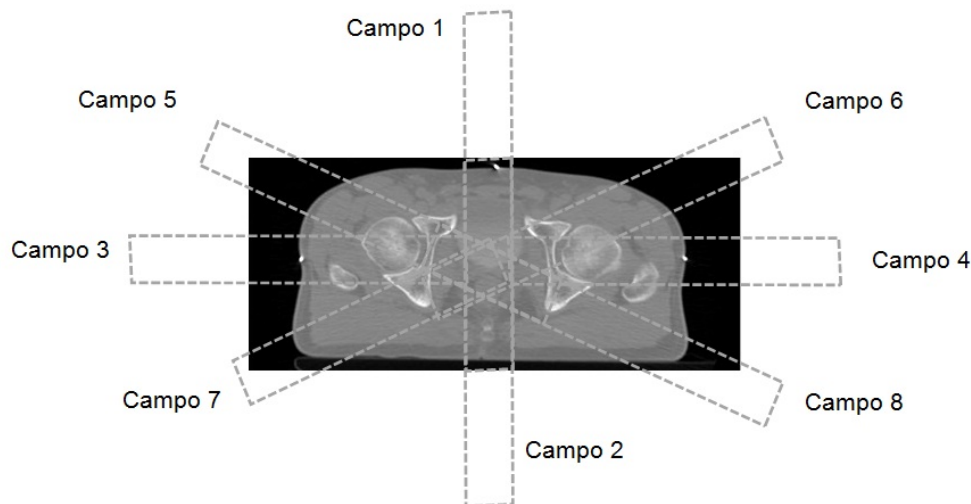


Figura 2: Direção dos feixes candidatos

Com a utilização do software MATLAB R2009b, esta imagem foi manipulada e explorada.

Devido limitações computacionais foi necessário reduzir a quantidade de pixels, reduzindo-a a 20% da imagem original.

Desenhou-se os possíveis candidatos de ângulos (Figura 2) a serem escolhidos na imagem, assim como delimitou-se as regiões de tumor, de tecidos nobres e tecidos saudáveis com a utilização do comando *roipoly*, do MATLAB.

Com estas informações, obtiveram-se as matrizes A_n^k , A_s^k e A_t^k , para $k = 1, \dots, 8$.

Para resolver o problema de programação inteira (binária) mista (1), utilizou-se a função IP (Tawfik (2005)).

Foram propostos diferentes pesos (31 execuções) para as funções objetivo, ou seja, foram modificados os valores de α , β , γ_1 e γ_2 . Registraram-se os valores da dose ótima que deve ser emitida de cada campo (ou seja, os valores de x_k), assim como os valores da soma dos desvios de dose, o desvio médio e o desvio máximo para cada tipo de tecido. Alguns resultados encontrados apresentam-se nas Tabelas 1 e 2.

Com os resultados obtidos, pode-se perceber que a variabilidade da importância que se dá às funções objetivo pelos pesos implica em soluções diferenciadas. Vale ressaltar que soluções Pareto ótimas são aquelas cujos valores dos pesos atribuídos às funções objetivo são positivos.

A partir dos resultados obtidos, uma possível questão a ser levantada é: qual o melhor resultado? Ou, qual a solução ótima? Embora a metodologia multiobjetivo não apresente uma única solução ótima, mas um conjunto de soluções chamadas solução de compromisso (Fronteira de Pareto) (Deb (2009), Goicoechea (1982)), neste trabalho considerou-se que “a melhor solução” é representada por aquela que possui a menor distância euclidiana em relação ao ponto ideal, conforme Obal (2011).

Tabela 1: Valores obtidos nas execuções - oito ângulos candidatos para escolher no máximo seis

Execução	Pesos atribuídos				Dose por campo de radiação (Gy)							
	γ_1	γ_2	α	β	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8
8	0,4	0,4	0,1	0,1	0	0	59.1861	48.5856	57.0186	0	25.5367	0
11	0,3	0,3	0,3	0,1	0	0	57.4804	49.2393	53.5550	0	27.8335	0
12	0,3	0,3	0,1	0,3	0	0	53.0760	50.9274	52.0069	0	32.7776	0
13	0,3	0,3	0,2	0,2	0	0	53.0760	50.9274	55.1960	0	28.6761	0
14	0,25	0,25	0,25	0,25	0	0	56.7969	39.2733	57.2548	0	34.1686	0
17	0,2	0,2	0,5	0,1	0	0	57.4709	49.2430	0	0	0	37.0969
18	0,2	0,2	0,1	0,5	0	0	60.5284	27.5857	62.7720	0	15.2761	0
19	0,2	0,2	0,4	0,2	0	0	53.0760	50.9274	0	0	9.1213	39.4427
20	0,2	0,2	0,2	0,4	0	0	62.3110	22.0027	55.3801	0	14.6358	11.1701
21	0,2	0,2	0,3	0,3	0	0	56.7969	39.2733	0	0	16.2473	47.2267
24	0,1	0,1	0,7	0,1	0	0	63.7874	17.3782	0	0	0	48.3695
25	0,1	0,1	0,1	0,7	0	0	56.7969	39.2733	39.5609	0	3.3064	8.6233
26	0,1	0,1	0,6	0,2	0	0	56.7969	39.2733	0	0	0	35.9812
27	0,1	0,1	0,2	0,6	0	0	56.7969	39.2733	3.3300	0	5.8543 38.5996	
28	0,1	0,1	0,5	0,3	0	0	69.3121	0.0745	0	0	0	66.7851
29	0,1	0,1	0,3	0,5	0	0	56.7969	39.2733	0	0	0.9797	41.3547
30	0,1	0,1	0,4	0,4	0	0	61.6255	24.1497	0	0	0	50.8860
31	0	0	0,5	0,5	0	0	0	0	0.8130	0	0	0.3860

Tabela 2: Valores obtidos das funções objetivos utilizando os desvios médios, máximo e total

Execução	Funções Objetivo Médias (Gy)				Funções Objetivo Máximas (Gy)				Funções Objetivo Totais (Gy)			
	$f(\epsilon^-)$	$f(\epsilon^+)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$	$f(\epsilon^-)$	$f(\epsilon^+)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$	$f(\epsilon^-)$	$f(\epsilon^+)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$
8	3.8654	0.4416	1.2586	0.1193	18.2023	3.8720	20.4374	15.6140	108.2323	12.3639	183.7621	116.8245
11	4.4084	0.2099	5.8768	0.0955	17.8120	3.1274	1.1987	14.8491	123.4343	19.5951	175.0148	93.4786
12	4.5407	0.2633	1.2033	0.0893	17.1134	3.3555	19.7790	15.0834	127.1393	7.3716	175.6846	87.3800
13	4.5511	0.1946	1.1799	0.0901	18.3994	3.0493	19.5637	14.7689	127.4307	5.4482	172.2600	88.2404
14	5.0470	0.1771	1.1331	0.0837	19.1647	2.9212	19.4941	14.6372	141.3174	4.9596	165.4393	81.9643
17	16.0194	0	0.2558	0.0116	26.5408	0	5.1537	6.0228	448.5443	0	30.1787	7.5592
18	10.3983	0	0.6859	0.0277	27.5828	0	12.4982	7.2833	291.1521	0	100.1473	27.0786
19	13.9338	0	0.3830	0.0095	24.5307	0	8.0189	5.8808	390.1451	0	55.9134	9.2545
20	10.6739	0	0.6733	0.0269	28.9752	0	12.0661	7.0549	298.8694	0	98.3072	26.2947
21	12.3954	0	0.5241	0.0167	24.7838	0	10.4435	5.8226	347.0711	0	76.5139	16.3623
24	20.7203	0	0.0016	0	34.5512	0	0.1752	0.4616	580.1682	0	0.1902	0.4616
25	15.1745	0	0.2812	0.0033	28.8413	0	5.6018	2.2182	424.8851	0	40.8540	3.0888
26	19.6587	0	0.0165	0.0022	29.8780	0	1.0527	1.4418	550.4433	0	1.9421	1.4418
27	16.4814	0	0.1799	0.0035	28.0424	0	4.8718	3.4243	461.4799	0	26.2661	3.4243
28	19.0649	0	0.0609	0.0047	38.2444	0	2.4897	3.0470	533.8180	0	7.1885	3.0470
29	17.8628	0	0.0901	0.0046	29.5708	0	3.0972	3.5351	500.1586	0	11.3697	3.5351
30	18.5562	0	0.0694	0.0050	33.1059	0	2.6603	3.2376	519.5739	0	8.1847	3.2376

O ponto ideal é aquele cujas coordenadas são formadas pelas melhores soluções para cada um dos objetivos. A análise dos pontos ideais foi realizada observando os desvios médios, os desvios máximos e a soma total dos desvios para cada tipo de tecido.

Nas três diferentes análises, as execuções encontradas foram os conjuntos de pesos 8, 17 e 14, respectivamente, para as funções objetivo média, máxima e total. Esses testes encontram-se destacados nas Tabelas 1 e 2.

Considerando o caso com oito ângulos candidatos e no máximo seis escolhidos, o ponto ideal tem coordenadas: para as funções objetivo média (3,8654; 0,0016; 0); para as funções objetivo máximas (17,1134; 0,1752; 0,4616) e para a funções objetivo totais (108,2323; 0,1902; 0,4616).

A primeira coordenada refere-se ao objetivo de minimização dos desvios referente à falta de dose nos pixels do tumor, já a segunda e terceira coordenadas são referentes aos desvios de excesso de dose nos pixels de tecido nobre e saudável, respectivamente.

O conjunto de pesos 8, resposta escolhida com valores de funções objetivo médias, tem como parâmetros da função objetivo: $\gamma_1 = 0,4$, $\gamma_2 = 0,4$, $\alpha = 0,1$ e $\beta = 0,1$. Dos oito feixes candidatos era

necessário escolher no máximo seis feixes, e para essa solução, o modelo escolheu quatro feixes. Os valores de dose que irá irradiar de cada feixe escolhido foram: $x_1 = 0; x_2 = 0; x_3 = 59,1861; x_4 = 48,5856; x_5 = 57,0186; x_6 = 0; x_7 = 25,5367; x_8 = 0$. A Figura 3 apresenta a Fronteira de Pareto destacando o ponto ideal e a solução final escolhida, considerando as funções objetivo médias.

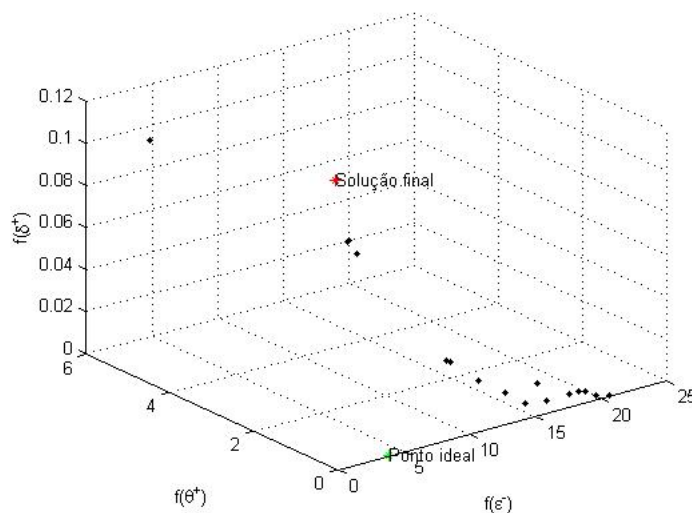


Figura 3: Ponto ideal e solução escolhida - média

O conjunto de pesos 17, resposta escolhida com valores de funções objetivo máxima, tem como parâmetros da função objetivo: $\gamma_1 = 0,2; \gamma_2 = 0,2; \alpha = 0,5$ e $\beta = 0,1$. O modelo escolheu três feixes, com as mesmas condições para a escolha de feixes. Os valores de dose que irá irradiar cada feixe escolhido foram: $x_1 = 0; x_2 = 0; x_3 = 57,4709; x_4 = 49,2430; x_5 = 0; x_6 = 0; x_7 = 0; x_8 = 37,0969$. A Figura 4 apresenta a Fronteira de Pareto destacando o ponto ideal e a solução final escolhida, considerando as funções objetivo máximas.

O conjunto de pesos 14, resposta escolhida com valores de funções objetivo totais, tem como parâmetros da função objetivo: $\gamma_1 = 0,25; \gamma_2 = 0,25; \alpha = 0,25$ e $\beta = 0,25$. O modelo escolheu quatro feixes, com as mesmas condições para a escolha de feixes. Os valores de dose que irá irradiar de campo escolhido foram: $x_1 = 0; x_2 = 0; x_3 = 56,7969; x_4 = 39,2733; x_5 = 57,2548; x_6 = 0; x_7 = 34,1686; x_8 = 0$. A Figura 5 apresenta a Fronteira de Pareto destacando o ponto ideal e a solução final escolhida, considerando as funções objetivo totais.

Como a função objetivo busca minimizar a soma dos desvios, seria adequado que a resposta escolhida como mais apropriada seja o conjunto de pesos 14. Observa-se na tabela 2 que, para esta execução, os valores dos desvios totais de falta no tumor é 141,3174, o desvio total de excesso nos tecidos nobres é de 165,4393 e o desvio total de excesso nos tecidos saudáveis é de 81,9646.

O total de radiação emitida pelo colimador para o tumor é de 187,4936 Gy, distribuídos nos quatro feixes de radiação, com desvio de dose de excesso 0,1771 e de falta de 5,0470, ou seja, os pixels de tumor receberão dose no intervalo de 54,953 a 60,1771, ressaltando que a prescrição médica para esse caso é de 60Gy.

Esta execução pode ser apontada como a mais adequada, porém, cabe ressaltar a importância do especialista decisor, que é responsável pela decisão final em problemas desta natureza. Ou seja, para este problema em estudo, decidir o que é melhor: uma dose mais próxima da prescrita para o tumor, mesmo que possa prejudicar as células dos tecidos nobres e saudáveis, ou então proteger ao

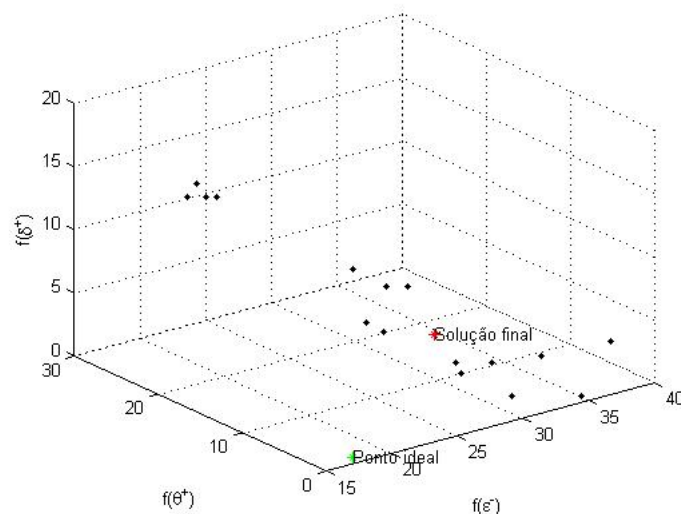


Figura 4: Ponto ideal e solução escolhida - máxima

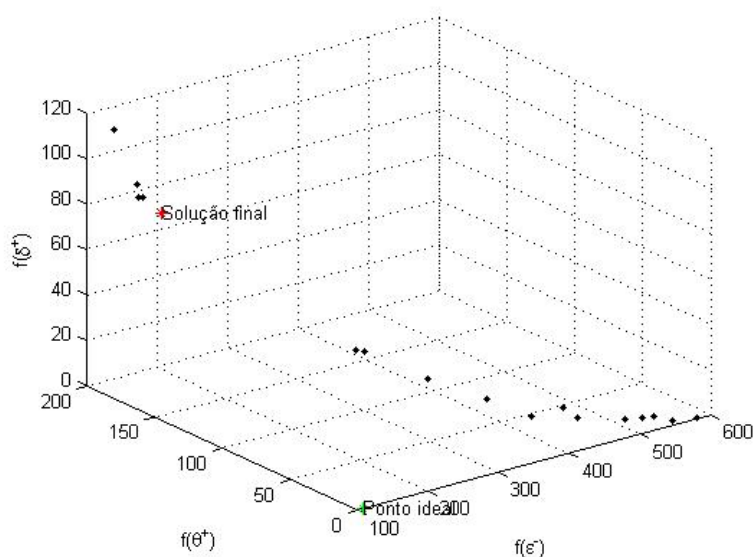


Figura 5: Ponto ideal e solução escolhida - total

máximo os tecidos nobres e saudáveis, relaxando a dose necessária para destruir o tumor.

Pode-se também avaliar a partir dos testes, que embora se possa escolher seis feixes, na maioria dos casos, a solução ótima foi verificada com quatro feixes de radiação. Em nenhum caso o modelo de otimização escolheu utilizar todos os seis feixes. Assim, outro teste desenvolvido foi avaliar o uso de diferentes números máximos de feixes a escolher (η), com oito feixes candidatos. Foram utilizados os pesos para as funções objetivo das melhores respostas apontadas no teste anterior. As Tabelas 3 e 4 apresenta os resultados para as variações nos números de feixes. As execuções para $\eta = 6$ foram apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

Observando os resultados, pode-se verificar que o aumento do número de feixes a serem escolhidos não faz com que o modelo escolha mais feixes. Por exemplo, para $\eta = 4$, para um dos conjunto de pesos foram escolhidos apenas 3 feixes de radiação. As soluções obtidas para $\eta = 4$ se

Tabela 3: Valores obtidos nas execuções variando o número de feixes

Máximo número de feixes	Pesos atribuídos				Dose por feixe de radiação							
	γ_1	γ_2	α	β	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8
$\eta = 2$	0,25	0,25	0,25	0,25	0	0	74,8176	0	83,8918	0	0	0
	0,4	0,4	0,1	0,1	0	0	89,6415	0	92,6778	0	0	0
	0,2	0,2	0,5	0,1	0	0	73,2013	0	0	0	0	70,0816
$\eta = 3$	0,25	0,25	0,25	0,25	0	0	72,0401	0	0	0	36,4796	76,2217
	0,4	0,4	0,1	0,1	0	0	59,2112	48,8804	81,2649	0	0	0
	0,2	0,2	0,5	0,1	0	0	57,4709	49,2430	0	0	0	37,0969
$\eta = 4$	0,25	0,25	0,25	0,25	0	0	56,7969	39,2733	57,2548	0	34,1686	0
	0,4	0,4	0,1	0,1	0	0	59,1861	48,5856	57,0186	0	25,5367	0
	0,2	0,2	0,5	0,1	0	0	57,4709	49,2430	0	0	0	37,0969
$\eta = 5$	0,25	0,25	0,25	0,25	0	0	56,7969	39,2733	57,2548	0	34,1686	0
	0,4	0,4	0,1	0,1	0	0	59,1861	48,5856	57,0186	0	25,5367	0
	0,2	0,2	0,5	0,1	0	0	57,4709	49,2430	0	0	0	37,0969
$\eta = 7$	0,25	0,25	0,25	0,25	0	0	56,7969	39,2733	57,2548	0	34,1686	0
	0,4	0,4	0,1	0,1	0	0	59,1861	48,5856	57,0186	0	25,5367	0
	0,2	0,2	0,5	0,1	0	0	57,4709	49,2430	0	0	0	37,0969
$\eta = 8$	0,25	0,25	0,25	0,25	0	0	56,7969	39,2733	57,2548	0	34,1686	0
	0,4	0,4	0,1	0,1	0	0	59,1861	48,5856	57,0186	0	25,5367	0
	0,2	0,2	0,5	0,1	0	0	57,4709	49,2430	0	0	0	37,0969

Tabela 4: Valores obtidos nas execuções variando o número de feixes

Execução	Funções Objetivo Médias (Gy)				Funções Objetivo Máximas (Gy)				Funções Objetivo Totais (Gy)			
	$f(e^-)$	$f(e^+)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$	$f(e^-)$	$f(e^+)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$	$f(e^-)$	$f(e^+)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$
$\eta = 2$	12,131	0	0,7985	0,0307	36,5416	0	10,599	4,714	339,6668	0	94,2276	20,0792
	4,9824	0,0423	2,0933	0,2929	31,8936	1,1847	18,7652	12,8534	139,5063	1,1847	247,0088	191,5455
	16,9229	0	0,2394	0,0089	37,0483	0	4,9697	5,8172	473,8419	0	28,2514	5,8172
$\eta = 3$	6,5743	0,0713	1,0595	0,0858	25,9745	1,9976	19,1998	13,6884	184,0818	1,9976	154,6819	83,9825
	2,9322	0,4006	1,6925	0,4168	26,1088	3,5463	20,8006	15,5952	82,1022	11,2172	199,7109	272,6051
	16,0194	0	0,2558	0,0116	26,5408	0	5,1537	6,0228	448,5443	0	30,1787	7,5592
$\eta = 4$	5,047	0,1771	1,1331	0,0837	19,1647	2,9212	19,4941	14,6372	141,3174	4,9596	165,4393	81,9643
	3,8654	0,4416	1,2586	0,1193	18,2023	3,872	20,4374	15,614	108,2323	12,3639	183,7621	116,8245
	16,0194	0	0,2558	0,0116	26,5408	0	5,1537	6,0228	448,5443	0	30,1787	7,5592
$\eta = 5$	5,047	0,1771	1,1331	0,0837	19,1647	2,9212	19,4941	14,6372	141,3174	4,9596	165,4393	81,9643
	3,8654	0,4416	1,2586	0,1193	18,2023	3,872	20,4374	15,614	108,2323	12,3639	183,7621	116,8245
	16,0194	0	0,2558	0,0116	26,5408	0	5,1537	6,0228	448,5443	0	30,1787	7,5592
$\eta = 7$	5,047	0,1771	1,1331	0,0837	19,1647	2,9212	19,4941	14,6372	141,3174	4,9596	165,4393	81,9643
	3,8654	0,4416	1,2586	0,1193	18,2023	3,872	20,4374	15,614	108,2323	12,3639	183,7621	116,8245
	16,0194	0	0,2558	0,0116	26,5408	0	5,1537	6,0228	448,5443	0	30,1787	7,5592
$\eta = 8$	5,047	0,1771	1,1331	0,0837	19,1647	2,9212	19,4941	14,6372	141,3174	4,9596	165,4393	81,9643
	3,8654	0,4416	1,2586	0,1193	18,2023	3,872	20,4374	15,614	108,2323	12,3639	183,7621	116,8245
	16,0194	0	0,2558	0,0116	26,5408	0	5,1537	6,0228	448,5443	0	30,1787	7,5592

repetem em $\eta = 5, 6$ e 7 , sendo soluções ótimas do modelo para cada conjunto respectivo de feixes.

5 Considerações finais

A criação de um sistema computacional no auxílio à tomada de decisão na escolha de feixes e distribuição de dose no planejamento radioterápico é uma tarefa significativa.

Neste trabalho foram apresentados alguns conceitos envolvidos em um plano de tratamento do câncer por radioterapia e um modelo baseado na programação linear para o auxílio na busca de soluções de compromisso.

É apresentado um modelo de programação inteira mista como modelo de otimização para resolver a escolha dos feixes e da otimização do mapa de fluência, simultaneamente. O modelo é resolvido usando a técnica de corte.

Testes computacionais são realizados para comparar os resultados do modelo com pesos diferentes escolhidos na função objetivo. Após, foi realizado testes com diferentes números máximos de feixes a serem escolhidos.

A técnica apresentada mostrou-se apropriada para resolução do problema de planejamento ótimo, pois conseguiu atingir os objetivos propostos pelo modelo. De acordo com os resultados apresentados nas Tabelas 1 e 2, mostra-se que o déficit de dose no tumor e o excesso de dose nas regiões de tecidos nobres e saudáveis é mínimo.

Como sugestão de trabalhos futuros são necessários mais experimentos para afinar as técnicas de solução e reforçar a metodologia empregada. O problema da abertura das lâminas também pode ser incorporado ao modelo buscando abordar os três problemas apresentados de forma integrada, o que traria avanços na pesquisa, sendo um desafio que surge no que se refere à elaboração de um modelo único que responda às questões levantadas. Acosta et. al (2008), discorre sobre a grande dificuldade de integrar os problemas. A abordagem em 3D da imagem também se faz necessária tendo em vista a aplicabilidade da técnica. Vale ressaltar a dificuldade e peso computacional que essa metodologia acarreta.

6 Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração da equipe de radioterapia do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba - Paraná, tendo como número 2042 de projeto aprovado pelo Comitê de Ética na Pesquisa. Vania Gryczak Gevert agradece o apoio da CAPES, por meio de bolsa REUNI. Thalita Monteiro Obal agradece o apoio da Fundação Araucária pelo apoio financeiro parcial.

Referências

- [1] ACOSTA, R; BRICK, W; HANNA, A; HOLDER, A; LARA, D; MCQUILEN, G; NEVIN, D; UHLIG, P; and SALTER, B. (2008) *Radiotherapy optimAl Design: An Academic Radiotherapy Treatment Design System*. Mathematics Faculty Research.
- [2] ARAUJO, F. S. (2010) *Um estudo algorítmico para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal*, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- [3] BARBOZA, C. B. OLIVEIRA, A. R. (2006) *Planejamento do tratamento por radioterapia através de métodos de pontos interiores*. Pesquisa Operacional, **26**, (1): 1-24.
- [4] CAMBAZARD, H. O'MAHONY, E. O'SULLIVAN, B. (2009) *A Shortest Path-based Approach to the Multileaf Collimator Sequencing Problem*. Integration of AI and OR Techniques in Constraint Programming of Combinatorial. **5574**, 41-55.
- [5] DEB, K. (2009) *Multi-objective optimization using evolutionary algorithms*. Wiley.
- [6] GOICOECHEA, A. HANSEN, D. R. DUCKSTEIN, L. (1982) *Multiobjective decision analysis with engineering and business applications*. John Wiley & Sons.
- [7] GOLDBARG, M. C. (2009) *Algoritmo evolucionário para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal 3D* Pesquisa Operacional, **29**, (2):239-267.
- [8] HOLDER, A. (2003) *Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods*, Health Care Management Science **6**, 5-16.

- [9] Instituto Nacional do Câncer, Brasil, Ministério da Saúde (2006). *A situação do câncer no Brasil*. Disponível em <<http://www.inca.org.br>>. Acesso em 26/11/2012.
- [10] LIM, G.; CHOI, J.; MOHAN, R. (2007). *Iterative solution methods for beam angle and fluence map optimization in intensity modulated radiation therapy planning*, Technical report, Department of Industrial Engineering, University of Houston, Houston, Texas.
- [11] OBAL, T. M. (2011). *Uma abordagem multiobjetivo ao problema da intensidade de dose em planejamentos do tratamento de câncer por radioterapia*, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia, PPGMNE, UFPR.
- [12] SHAO, L. (2008) *Multiple Objective Linear Programming in Radiotherapy Treatment Planning*. Thesis of doctory, Department of Engineering Science, School of Engineering, University of Auckland.
- [13] TAWFIK. S. (2005) *Mixed Integer LP*, Function programmed in MATLAB, disponível em <<http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/6990-mixed-integer-lp>>. Acesso em: 10/09/2012.
- [14] VIANA, R. S. (2010) *Programação Linear aplicada à criação de planejamentos otimizados em radioterapia*. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Biometria, IB, UNESP.

APÊNDICE E - Multiobjective approach in plans for treatment of cancer by radiotherapy

Artigo publicado na revista: Pesquisa Operacional, v. 33, n. 2, p. 269-282, 2013.

MULTIOBJECTIVE APPROACH IN PLANS FOR TREATMENT OF CANCER BY RADIOTHERAPY

Thalita Monteiro Obal^{1,2*}, Neida Maria Patias Volpi¹
and Simone Aparecida Miloca¹

Received November 21, 2011 / Accepted January 23, 2013

ABSTRACT. Nowadays the technique of radiotherapy has been one of the main alternatives for the treatment of several types of cancer today. With technological development, especially in the case of 3D conformal radiotherapy, applications involving mathematical techniques and algorithms have been proposed to help the development a good treatment plan. This paper aims at present a model for multiobjective linear programming problem of dose intensity. The focus of the model is to determine the best dose distribution of radiation field, so that the dose delivered to the tumor to be prescribed and that affects the minimum the noble and healthy tissues. A test case of prostate cancer was used as an example of the numerical model and the Pareto-Optimal Frontier was generated using the method of weighted function.

Keywords: 3D conformal radiotherapy, multiobjective programming, method of weighted function.

1 INTRODUCTION

The radiotherapy technique is one of the most important alternative for the treatment of cancer nowadays. This type of treatment is based on blocking or destructing the cell division in the DNA molecules that make up the tumor and consisting irradiating the tumor to maximize the effect of radiation on the affected tissues, minimizing adverse impacts on other body tissues. To combat this evil, much has been invested in technology and research.

Most radiotherapy treatment centers in Brazil have modern equipments for radiation emission, the linear accelerators. The equipment has computer systems to support the decision that play a central role in allowing the manipulation of images and the simulation of the effects of a treatment regimen.

However, these computer systems can reach quite high costs of implementation and maintenance. Also it do not perform automatic optimization procedures, which is the responsibility of the

*Corresponding author

¹ Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brazil.

² Universidade Tecnológica Federal do Paraná, UTFPR, Brazil.

E-mails: thalitaobal@utfpr.edu.br / neida@ufpr.br / smiloca@gmail.com

planner's experience and intuition or by trial and error approach, can generate a solution away from optimal.

The plane of cancer treatment is performed individually but following the same methodology. The treatment plan is carefully developed, based on 3D computed tomography images of the patient, in conjunction with computerized dose calculations to determine the dose intensity pattern that will best conform to the tumor shape. There are three optimization problems relevant to be treated in a treatment plan.

- (i) The geometrical problem;
- (ii) The problem of dose intensity;
- (iii) The problem of the blades opening.

The three problems are the central goal of providing the required dose to eliminate the tumor, with the lowest possible dose to healthy organs (called noble tissues), as well as other body tissues, called healthy tissues.

The first problem is to determine the optimal set of directions for each of the radiation beams (Figure 1).

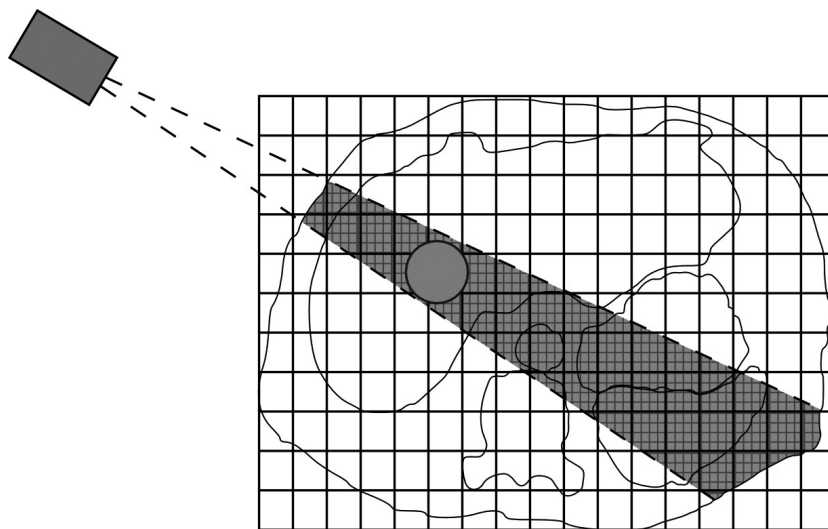


Figure 1 – Issuance of a radiation beam. (Source: Goldberg, 2009).

In recent years, several strategies have been used in the search for solutions to this first problem. Goldberg *et al.* (2009) propose that the problem of selecting the directions of the beams is done using a technique called variable isocenters. The multiobjective mathematical programming model is solved by Transgenetic Algorithm and also with a Multiobjective Genetic Algorithm with comparative purpose. Another approach to this problem has been presented by Araújo (2010). He proposes a generic model for the optimization of radiotherapy treatment plan, and he uses three metaheuristics called MOGA, MOSA and MOTS to seek its solutions.

In Potrebko *et al.* (2007), an algorithm to optimize the angle of the radiation beam is proposed, based on minimizing the intersection the amount of the radiation beam in organs at risk. The algorithm was applied for optimization of coplanar beam arrangements regularly spaced in treatment of prostate cancer. The authors present a strong correlation between the minimization the amount of the intersection of the radiation beam in the organs at risk with high-dose.

The second problem is the dose intensity and aims at determining the best distribution dose for each radiation beam.

In this regard, Barboza *et al.* (2006) use the interior point method to solve the model introduced by Holder (2003). It incorporates elastic constraints that satisfy all constraints for treatment when the solution exists, or has the best solution out of specification, possible to according a weighting of the objective function. Another approach made to the model proposed in Holder (2003) is given by Viana (2010), taking into account the factors of correction for the heterogeneity in the composition of different types of tissue irradiated, based on proportions between their different linear attenuation coefficient.

Also based on the model presented by Holder (2003), Shao (2008) solves the problem of dose intensity through a variant of the method developed by Benson (1998), applying it to a clinical problem in 3D voxel using 5 mm and 3 mm.

The third problem seeks to establish the best opening of the multileaf collimator (Figure 2) taking the shape of the tumor.

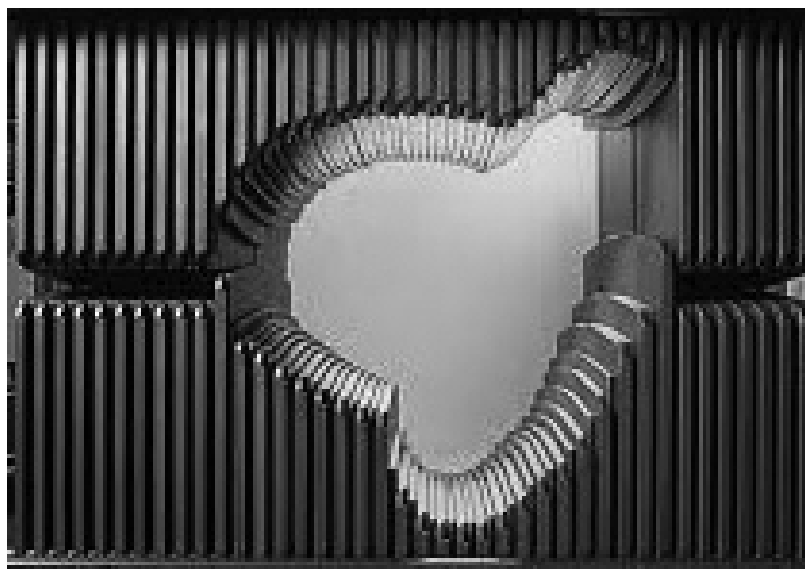


Figure 2 – Multileaf collimator. (Source: Holder, 2003).

This problem is treated mathematically by Cambazard (2009), and can be formulated as the decomposition of an integer matrix into a weighted sum of 0/1 matrices (Figure 3), in which each row has the “consecutive ones property” and the state-of-the-art approach is based on constraint programming.

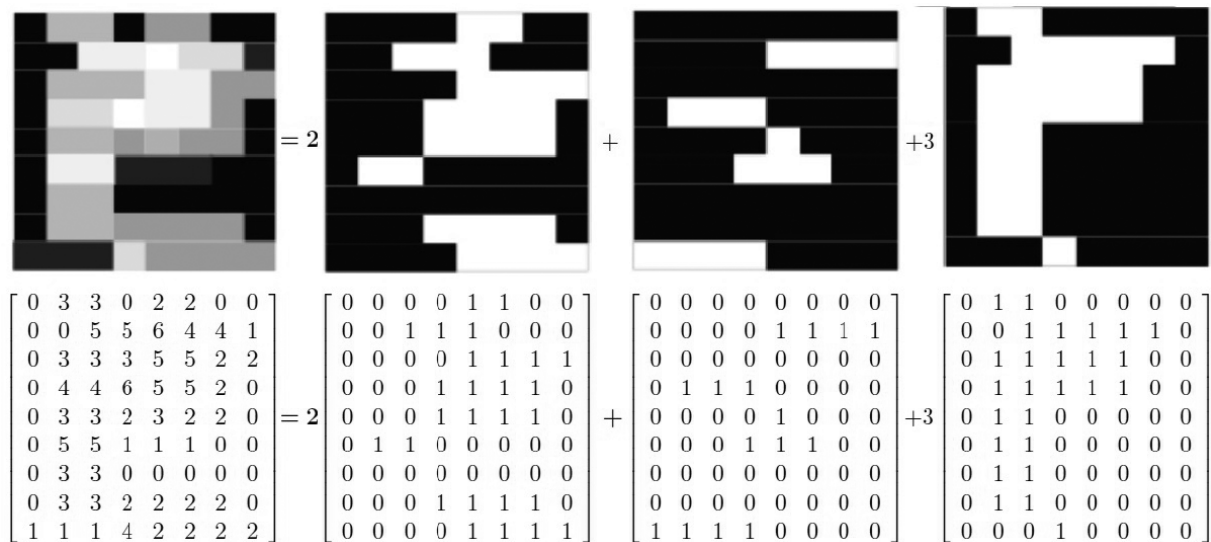


Figure 3 – The problem of the sequencing of the blades. (Source: Cambazard, 2009).

Developing a treatment planning is non-trivial. For example, a treatment planner might desire the tumor to receive no less than 80 Gy. Similarly, the planner may hope that some other critical structures receive no more than 40 Gy. So considering that the planner has many options, the use of tools that are capable of generating sets of optimal solutions regarding the impact areas affected by the radiation is helpful.

The problems involved in 3D conformal radiotherapy, from the point of mathematical view, are multiobjective large optimization NP-hard problems (Goldbarg, 2009). The three issues are treated independently in referred literature, because of the complexity of each, which does not exclude the possibility of treating them in an integrated way. Holder *et al.* (2008), discuss the difficulty of integrating the problems.

This paper proposes a methodology for a dose intensity problem in 3D conformal radiotherapy and a case study is presented as an example of application.

2 FORMULATION OF THE PROBLEM OF DOSE INTENSITY

Supposing the existence of a set of k radiation beams previously defined, the problem is modeled considering a region of the human body obtained from a cut of tomographic image, as shown in Figure 4.

This region is represented by a grid of pixels. Each pixel is considered part of the healthy tissue, tumor, or noble.

The intention is to determine the amount of dose to be issued for each radiation beam, considering the dose absorption of different tissue, looking for the best configuration that allows the dose that reaches the tumor is sufficient to destroy it and that meets the dose limits in noble and healthy tissues.

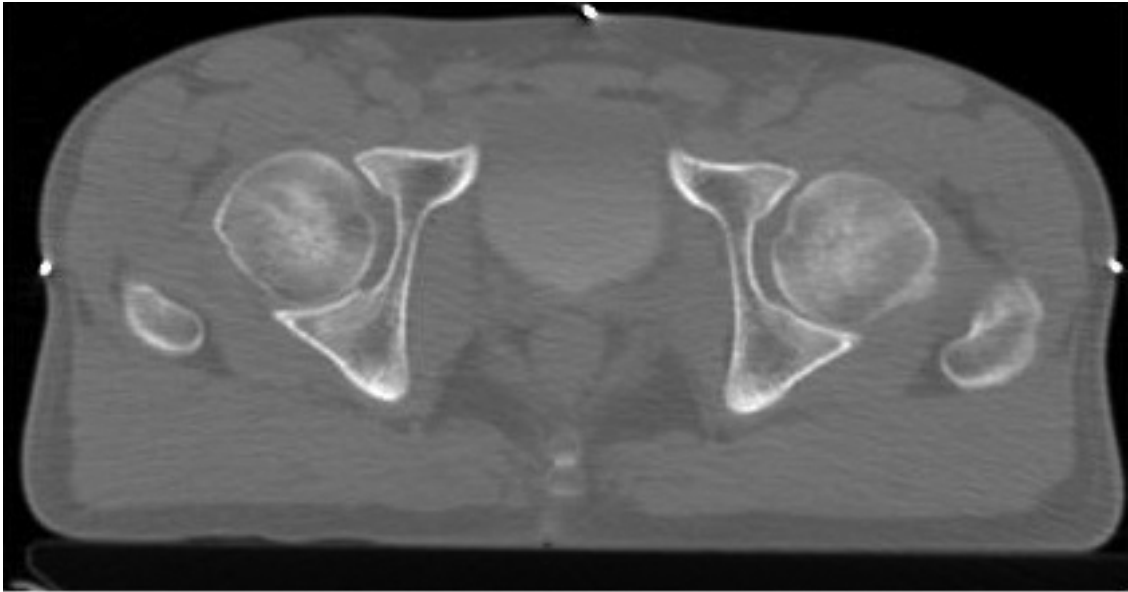


Figure 4 – Slice of tomographic image of the prostate region. (Source: Erasto Gaertner Hospital, Curitiba/PR.)

This problem is characterized by more than one objective, namely, the concern is not only radiating the tumor to maximize the effect of radiation on the affected tissues, but also having a concern as to minimize adverse impacts on other body tissues, so the model can be formulated as a multiobjective optimization model.

2.1 Matrix Absorption Dose

The dose that leaves from each radiation beam is not the same that will reach the tumor. There are several factors that reduce the dose, so that in each region of the body, or better in each pixel, there are different absorption dose. So, it is necessary to construct a matrix that will quantify the absorption dose per pixel, to each unit of radiation emitted by the beam.

Let F^k be the matrix of the measure of the factors that influence the energy loss (by radiation beam k , in each pixel (i, j)).

One of the factors included in F^k , for example, is the PDP (Percentage depth dose), which can be measured experimentally. This factor measures the radiation that is received as a function of depth in the dose emitted, whose behavior can be visualized by mean of Figure 5.

Let C^k the matrix that identifies the pixels hit by the beam k , so that:

$$c_{ij}^k = \begin{cases} 1 & \text{if the pixel } (i, j) \text{ is affected by the radiation emitted by the field } k \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (1)$$

To obtain a single matrix A^k which considers all factors that influence the absorption of radiation at each pixel, is also necessary to consider the matrix of the factors of absorption due to the

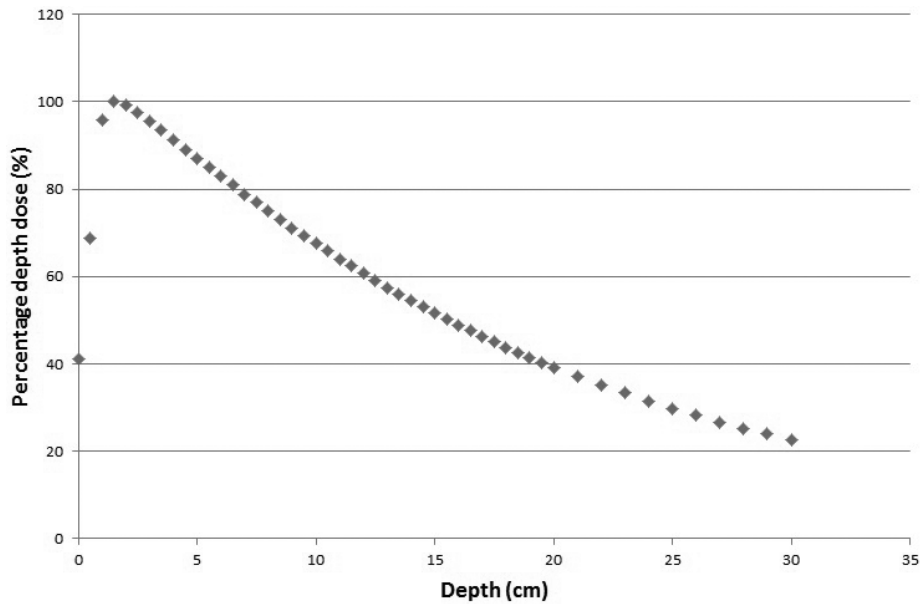


Figure 5 – Profile of attenuation of the radiation beam with respect to water depth.

heterogeneity in the composition of the irradiated tissue. One way to analyze this absorption is through the shades of gray in tomographic imaging, analyzed in the matrix CT .

The ct_{ij} are values between zero and one, so that the darker the image, this value approaches zero, and the clearer, the value approaches one. Thus, regions of the body clearer in image, such as bone, for example, absorb more energy than the dark regions.

Thus, the matrix that considers all factors of energy absorption is given by:

$$A^k = CT \odot F^k \odot C^k \quad (2)$$

The symbol “ \odot ” represents the multiplication point-to-point of the elements of the matrices.

Let B_n , B_s and B_t matrices that associate each pixel as noble, healthy or tumor, respectively.

$$B_n = \begin{cases} 1 & \text{if the pixel } (i, j) \text{ is noble} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3)$$

$$B_s = \begin{cases} 1 & \text{if the pixel } (i, j) \text{ is healthy} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4)$$

$$B_t = \begin{cases} 1 & \text{if the pixel } (i, j) \text{ is tumor} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (5)$$

So:

$$A_n^k = A^k \odot B_n \quad (6)$$

$$A_s^k = A^k \odot B_s \quad (7)$$

$$A_t^k = A^k \odot B_t \quad (8)$$

are the matrices which represent the dose absorption in pixels noble, healthy and tumor, respectively, for each k beam.

2.2 Objective functions and constraints of the problem

The objective is to determine the amount of x_k dose to be issued for each k beam of radiation, restricted to the dose limits for each type of tissue and considering the attenuation suffered by the dose emitted due to several factors. The unit of x_k is the gray (Gy), which is a unit of absorbed dose, defined as the amount you deposit 1 joule (J) of energy per kilogram (kg) from the absorber mean.

The dose determination must be such that the issued dose that reaches to the pixels healthy and noble is the minimum possible and that the tumor dose is the closest to the prescribed by the doctor.

For this, in the model are considered deviations dose per pixels, allowing flexibility in the choice of dose. The matrices θ , δ and ϵ represent the deviations of dose and are free variables.

$$\theta = \theta^+ - \theta^- \quad (9)$$

$$\delta = \delta^+ - \delta^- \quad (10)$$

$$\epsilon = \epsilon^+ - \epsilon^- \quad (11)$$

The matrices θ^+ , δ^+ and ϵ^+ are matrices that represent the deviations of dose in excess in the pixels related to the noble, healthy and tumor, respectively. The matrices θ^- and δ^- represent the dose deviations below the upper limit of the dose of pixels of noble and healthy, respectively, and ϵ^- is a matrix of deviations dose of tumor deficient in pixels.

The dose that reaches to the noble and healthy pixels must meet the upper dose S_n and S_s , respectively. Then:

$$\begin{cases} \sum_{k=1}^m x_k A_n^k \leq S_n B_n \\ \sum_{k=1}^m x_k A_s^k \leq S_s B_s \end{cases} \quad (12)$$

where m represents the number of radiation beams to be used.

Considering that for each pixel can be flexibility in the choice of the absorbed dose, the restrictions are thus rewritten:

$$\begin{cases} \sum_{k=1}^m x_k A_n^k = S_n B_n + \theta^+ - \theta^- \\ \sum_{k=1}^m x_k A_s^k = S_s B_s + \delta^+ - \delta^- \end{cases} \quad (13)$$

Moreover, D is the constant that represents the dose prescribed by the doctor. As the pixels of tumor dose should be given D , another constraint in the model is in Eq. (14):

$$\sum_{k=1}^m x_k A_t^k = D B_t. \quad (14)$$

Also for the pixels of the tumor, it is considered an absorbed dose of flexibility, represented by the matrices ϵ^+ and ϵ^-

$$\sum_{k=1}^m x_k A_t^k = DB_t + \epsilon^+ - \epsilon^-. \quad (15)$$

The model variables x_k , (θ_{ij}^+) , (θ_{ij}^-) , (δ_{ij}^+) , (δ_{ij}^-) , (ϵ_{ij}^+) and (ϵ_{ij}^-) must all be non-negative.

The objective functions are shown in (16). Two objective functions of the model are to minimize the dose deviation over the pixels of noble and healthy, because they want to get the minimum dose in these pixels. The third and fourth objective are to minimize the dose matrices of deviations of excess and lack of tumor dose because the dose that reaches the tumor should be closest to the prescribed by the doctor.

$$\begin{cases} \text{Min } f(\theta^+) &= \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\theta_{ij}^+) \\ \text{Min } f(\delta^+) &= \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\delta_{ij}^+) \\ \text{Min } f(\epsilon^+) &= \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\epsilon_{ij}^+) \\ \text{Min } f(\epsilon^-) &= \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\epsilon_{ij}^-) \end{cases} \quad (16)$$

where l and c represent the number of rows and columns of the matrices θ^+ , δ^+ , ϵ^+ and ϵ^- .

2.3 Model for implementing the method of weighted function

In the solution of multiobjective problems, two important aspects are considered: the search for solutions and decision making. For the search of solutions, there is not an optimal solution with respect to all objectives, but rather a set of solutions called efficient solutions (or Pareto-optimal) in which no other solution that is best for all objectives. The image of the Pareto-optimal set is called the Pareto Front. As to the decision, the decision maker is responsible for choosing a particular efficient solution to consider the overall objectives of the problem (Goicoechea *et al.* (1982)).

The method used to obtain the Pareto front in the model presented in section 2.2 is the weighted function method, one of the classical methods of multiobjective optimization. This method consists in converting the original multiobjective problem into a scalar single-objective problem using different weights for each objective. To obtain Pareto-optimal solutions, we solve the problem iteratively considering different weight vectors (Deb (2009), Goicoechea *et al.* (1982)).

Thus, the objective functions are rewritten as shown below.

$$\text{Min} \left(\alpha \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\theta_{ij}^+) + \beta \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\delta_{ij}^+) + \gamma_1 \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\epsilon_{ij}^-) + \gamma_2 \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^c (\epsilon_{ij}^+) \right)$$

subject to

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{k=1}^m x_k A_n^k = S_n B_n + \theta^+ - \theta^- \\ \sum_{k=1}^m x_k A_s^k = S_s B_s + \delta^+ - \delta^- \\ \sum_{k=1}^m x_k A_t^k = D B_t + \epsilon^+ - \epsilon^- \\ x_k \geq 0 \\ (\theta_{ij}^+), (\theta_{ij}^-), (\delta_{ij}^+), (\delta_{ij}^-), (\epsilon_{ij}^+), (\epsilon_{ij}^-) \geq 0 \end{array} \right. \quad (17)$$

where α, β, γ_1 and γ_2 represent the weights related to the respective dose deviation matrices $\theta^+, \delta^+, \epsilon^-$ and ϵ^+ .

The solution generated by the model (17) is non-dominated if it satisfy the Theorem 1 (Deb (2009)).

Theorem 1. *The solution to the problem presented in (17) is Pareto-optimal if the weights α, β, γ_1 and γ_2 are positive for all objective functions.*

3 A CASE STUDY

The test case for numerical example of the model refers to a prostate cancer, whose data were obtained in Erasto Gaertner hospital, Curitiba-PR. This choice is due to being located in a more simplified anatomical region. It was considered a treatment that uses four beams of radiation.

The upper limits for the dose considered noble and healthy tissues, respectively, were $S_n = 45Gy$ and $S_s = 50Gy$, and the dose to the tumor should reach $D = 60Gy$, usual doses in the treatment of prostate cancer.

The reference image, shown in Figure 4, has been manipulated and exploited by the software MATLAB.

The image initially generated a matrix of order 220×420 , determining 554404 variables in the model. Because of computational limitations, it was not possible to work with matrices generated from the original image. Holder *et al.* (2008) discuss this problem, noting that sometimes it is necessary to reduce the matrices so that problem can be solved. In this study, it was necessary to subject the image to a process of reducing the number of pixels, reducing it to 20% of the previous image.

The grayscale matrix CT , as well as matrices: C_k regarding the incidence in pixel ij for k bundle, B_n which indexes the pixels of tissue noble; B_s which indexes the pixels of healthy tissue; B_t which indexes the pixels of tumor tissue were obtained using the software MATLAB.

Were used tabulated data obtained in dosimetry (Mayle *et al.* (2007)) for matrix absorption dose F_k . In this case study, only the factor due to the type of treatment in relation to the distance factor, PDP, was used. Treatment was considered a constant focus-isocenter, held at 600-C linear accelerator with energy of 10 Mev at a distance of 100 cm of the isocenter of the tumor.

With this information, we obtained the matrices A_n^k, A_s^k and A_t^k for $k = 1, 2, 3, 4$.

4 RESULTS AND DISCUSSION

Using the methodology and model described in section 2.3, the results are presented in Table 1 and were obtained through the toolbox *linprog* of MATLAB software.

The average objective function presented in Table 1, is equivalent to the average values of $f(\epsilon^-)$, $f(\epsilon^+)$, $f(\theta^+)$ and $f(\delta^+)$ on the number of pixels corresponding tissue affected by radiation. For example:

$$\bar{f}(\epsilon^-) = \frac{f(\epsilon^-)}{n_t}$$

where n_t is the number of tumor pixels hit by radiation.

The results presented in Table 1 show that when there is no concern to minimize the deviations of excess dose in healthy and noble pixels, a high dose is applied in some beams and a low-dose in others. This results a greatest dose than the dose limit imposed to the noble and healthy tissues. This solution does not represent a non-dominated solution, because it does not conform to Theorem 1, then is a solution that should be disregarded. The Figures 6 and 7 show the distribution of non-dominated solutions in objective space.

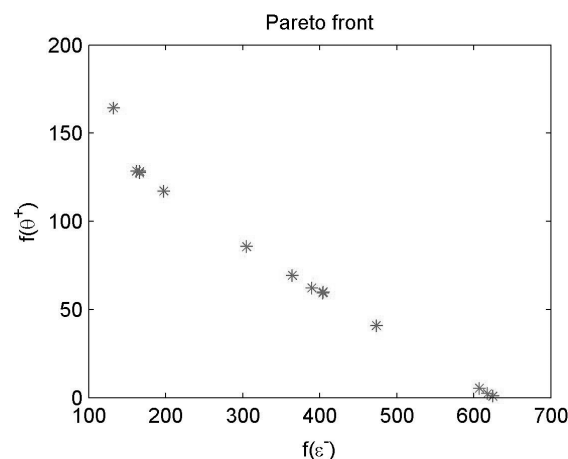


Figure 6 – Pareto front in relation to dose deviations ϵ^- and θ^+ .

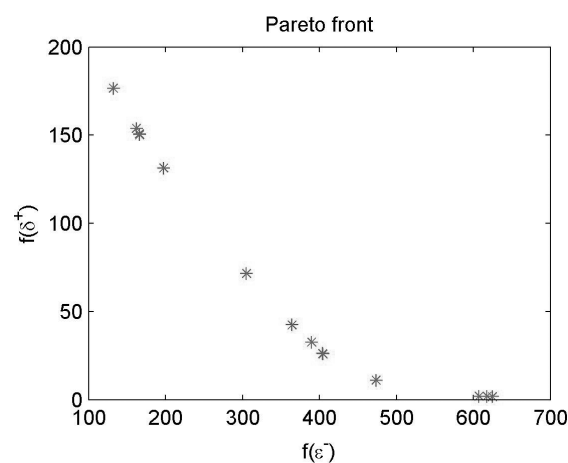


Figure 7 – Pareto front in relation to dose deviations ϵ^- and δ^+ .

Table 1 – Model results obtained by *limprog*.

	Weight vector				Beam of radiation dose (Gy)				Medium Objective Functions			
	γ_1	γ_2	α	β	x_1	x_2	x_3	x_4	$f(\epsilon^-)$	$f(\epsilon^+)$	$f(\theta^+)$	$f(\delta^+)$
P_1	1	0	0	0	109.7039	109.6280	140.1498	100.0594	1.2219e-009	3.4659e+003	50.6763	24.1211
P_2	0	1	0	0	1.3161	4.8567	4.6371	6.8896	54.6529	0	0	0
P_3	0	0	1	0	10.7926	0.0349	11.6881	12.9247	49.6062	0	0	0
P_4	0	0	0	1	0.1603	1.7472	2.5477	4.0828	57.6076	0	0	0
P_5	0.5	0.5	0	0	54.4269	89.6930	4.8045e-016	9.9455e-017	0.5636	0.5169	14.8319	3.5528
P_6	0.4	0.4	0.2	0	17.3744	80.4976	39.3373	28.1150	3.3951	0.4125	0.8512	0.2322
P_7	0.4	0.4	0	0.2	60.5773	50.9907	15.7840	30.4235	2.8514	0.3096	5.0160	0.2063
P_8	0.4	0.4	0.1	0.1	37.5478	60.9437	35.9878	30.6712	3.3899	0.3908	0.9032	0.2060
P_9	0.3	0.3	0.4	0	68.8747	22.7708	42.1343	34.5697	3.9339	0.3504	0.7223	0.1914
P_{10}	0.3	0.3	0	0.4	63.9313	44.7182	18.3010	28.9311	3.6798	0.1470	4.3355	0.1755
P_{11}	0.3	0.3	0.3	0.1	67.6033	24.2277	39.9634	35.0597	4.1554	0.2531	0.7056	0.1794
P_{12}	0.3	0.3	0.1	0.3	66.6019	25.8426	42.7652	30.5836	4.2606	0.2097	0.7050	0.1753
P_{13}	0.3	0.3	0.2	0.2	67.3268	24.7733	44.1715	29.8690	4.2517	0.2182	0.7004	0.1758
P_{14}	0.25	0.25	0.25	0.25	68.4144	23.3654	47.8494	22.9922	5.0633	0.1124	0.6437	0.1532
P_{15}	0.2	0.2	0.6	0	78.7733	9.9827	64.3373	11.9907	5.1078	0.1432	0.6318	0.2008
P_{16}	0.2	0.2	0	0.6	59.9353	46.1792	22.9572	1.0640	10.1861	0	2.8327	0.0249
P_{17}	0.2	0.2	0.5	0.1	73.2687	17.0942	50.1242	11.3779	7.8233	0	0.4706	0.0835
P_{18}	0.2	0.2	0.1	0.5	70.8926	20.5369	37.0683	11.9095	10.3679	0	0.3295	0.0303
P_{19}	0.2	0.2	0.4	0.2	75.9312	13.7474	51.2077	5.2288	9.3459	0	0.3806	0.0495
P_{20}	0.2	0.2	0.2	0.4	72.1020	18.8968	37.6440	12.1391	10.3598	0	0.3261	0.0306
P_{21}	0.2	0.2	0.3	0.3	78.5208	10.4020	42.1033	12.9537	9.9900	0	0.3421	0.0380
P_{22}	0.1	0.1	0.8	0	83.6732	1.8472	25.6281	10.1361	16.0629	0	0.0035	0.0025
P_{23}	0.1	0.1	0	0.8	53.3256	50.2442	18.3116	5.2461	11.3233	0	1.6471	0.0131
P_{24}	0.1	0.1	0.7	0.1	79.2771	9.1462	18.5660	12.2285	16.0182	0	0.0050	0.0020
P_{25}	0.1	0.1	0.1	0.7	38.9925	56.2469	18.1007	15.3094	12.3598	0	0.2637	0.0101
P_{26}	0.1	0.1	0.6	0.2	79.2771	9.1462	18.5660	12.2285	16.0182	0	0.0050	0.0020
P_{27}	0.1	0.1	0.2	0.6	70.5604	20.5931	22.3041	19.7125	12.1363	0	0.2242	0.0129
P_{28}	0.1	0.1	0.5	0.3	79.2771	9.1462	18.5660	12.2285	16.0182	0	0.0050	0.0020
P_{29}	0.1	0.1	0.3	0.5	70.8703	20.1927	27.9829	3.5040e-011	15.5739	0	0.0292	0.0022
P_{30}	0.1	0.1	0.4	0.4	79.2771	9.1462	31.6278	8.9232e-015	15.8402	0	0.0127	0.0023
P_{31}	0	0	0.5	0.5	0.2448	0.4449	1.0110	2.0936	58.9652	0	0	0

As for conflicting objectives, note that the closer the dose to be applied is the prescribed dose, or $f(\epsilon^-)$ near zero, which is desirable for the tumor, greater is the deviation in the tissues noble and healthy, a result which is not desired for such tissue.

Although the methodology presented does not indicate a single optimal solution, but a set of compromise solutions, shown in Pareto frontier (Figures 6 and 7), the decision on which one is chosen as the final solution, it is the specialist decision maker, due to other clinical criteria. To help this choice, this paper suggested following criteria: the solution chosen is the one with the smallest euclidean distance in relation to the ideal point.

The ideal point is that whose coordinates are formed by the best solution for each objective (Deb (2009)). The Figure 8 shows the representation of the ideal point in relation to the solutions of the Pareto frontier, which has coordinates $(f(\epsilon^-), f(\theta^+), f(\delta^+)) = (3, 3899; 0, 0050; 0, 0020)$.

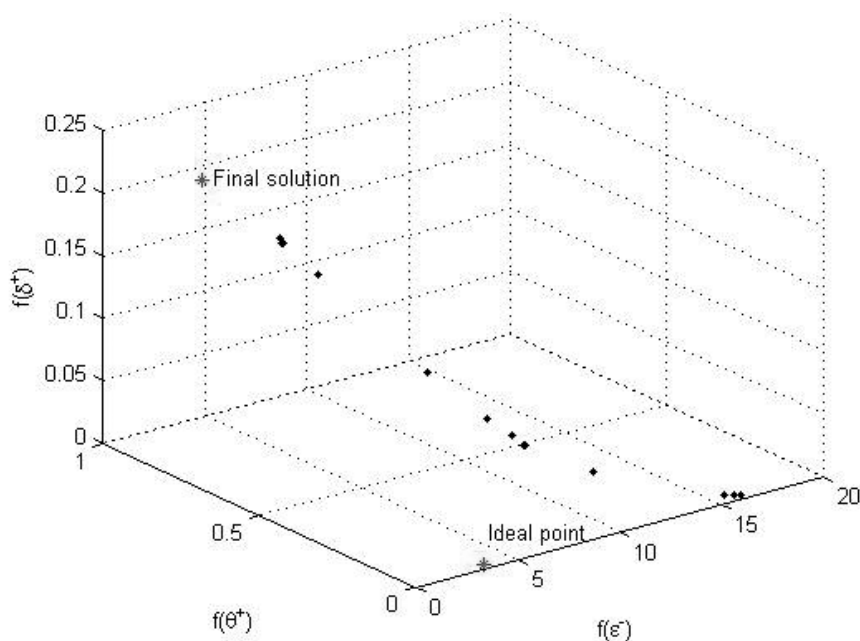


Figure 8 – Best solution in relation to ideal point.

According to the criterion used, the “best solution” was found was $f(\epsilon^-) = 3.3899$, $f(\theta^+) = 0.9032$ and $f(\delta^+) = 0.2060$, with weights for each functions are $\gamma_1 = 0.4$, $\alpha = 0.1$ and $\beta = 0.1$, and the values of doses issued by each beams radiation is $x_1 = 37, 54780$, $x_2 = 60, 94370$, $x_3 = 35, 98780$ and $x_4 = 30, 6712$.

5 CONCLUSIONS

The problem of dose intensity was formulated as a multiobjective mathematical programming model, presented as a suitable and simple model. A study case was presented as numerical example and refers to a prostate cancer. The software MATLAB was used in the exploration of images, as well as for obtaining the solution, being efficient and fast in its execution. The weighted function method was used to search solutions, showing different configurations that

allow comparisons between the results generated with different weight vectors. Pareto's front showed the importance of the decision maker in multiobjective problems. Observing that in conflicting situations it is necessary to penalize some factors to winning in others. It is proposed a criterion for the decision of choice.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the team of radiotherapy of Erasto Gaertner Hospital, Curitiba – Paraná, with the number 2042 project approved by the Ethics Committee on Research. Thalita Monteiro Obal acknowledges the support of CAPES through scholarship REUNI.

REFERENCES

- [1] ACOSTA R, BRICK W, HANNA A, HOLDER A, LARA D, MCQUILEN G, NEVIN D, UHLIG P & SALTER B. 2008. Radiotherapy optimal design: An Academic Radiotherapy Treatment Design System, Matematics Faculty Research.
- [2] ARAUJO FS. 2010. Um estudo algorítmico para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- [3] BARBOZA CB & OLIVEIRA AR. 2006. Planejamento do tratamento por radioterapia através de métodos de pontos interiores. *Pesquisa Operacional*, **26**(1): 1–24.
- [4] BENSON HP. 1998. Anouter approximation algorithm for generating all efficient extreme points in the out come set of a multiple objective linear programming problem. *Journal of Global Optimization*, **13**: 1–24.
- [5] CAMBAZARD H, O'MAHONY E & O'SULLIVAN B. 2009. A Shortest Path-based Approach to the Multileaf Collimator Sequencing Problem. *Integration of AI and OR Techniques in Constraint Programming of Combinatorial*, **5574**: 41–55.
- [6] DEB K. 2009. Multi-objective optimization using evolutionary algorithms. Wiley.
- [7] GOICOECHEA A, HANSEN DR & DUCKSTEIN L. 1982. Multiobjective decision analysis with engineering and business applications. John Wiley & Sons.
- [8] GOLDBARG MC. 2009. Algoritmo evolucionário para otimização do plano de tratamento em radioterapia conformal 3D. *Pesquisa Operacional*, **29**(2): 239–267.
- [9] HOLDER A. 2003. Designing radiotherapy plans with elastic constraints and interior point methods. *Healt Care Management Science*, **6**: 5–16.
- [10] MAYLES P, NAHUM A & ROSENWALD JC. 2007. Handbook of radiotherapy physics. Taylor & Francis Group, LLC.
- [11] POTREBKO PS ET AL. 2007. A simple geometric algorithm to predict optimal starting gantry angles using equiangular-spaced beams for intensity modulated radiation therapy of prostate cancer. *Medical Physics*, **34**: (10).

- [12] SHAO L. 2008. Multiple Objective Linear Programming in Radiotherapy Treatment Planning. Thesis of doctory, Department of Engineering Science, School of Engineering, University of Auckland.
- [13] VIANA RS. 2010. Programação Linear aplicada à criação de planejamentos otimizados em radioterapia. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Biometria, IB, UNESP.